

DER PRIMÄRE HYPERPARATHYREOIDISMUS –

EINE GEGENÜBERSTELLUNG KLINISCHER,
RÖNTGENOLOGISCHER UND
HISTOMORPHOMETRISCHER BEFUNDE

Harro Sauter

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. J. Lissner

und der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. H. Schwiegk

DER PRIMÄRE HYPERPARATHYREOIDISMUS -
EINE GEGENÜBERSTELLUNG KLINISCHER, RÖNTGENOLOGISCHER
UND HISTOMORPHOMETRISCHER BEFUNDE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H a r r o S a u t e r
aus Stuttgart

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1976



Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Literarischer Überblick
- III. Eigene Untersuchungen
 - A) Methode
 - B) Klinische Daten
 - C) Röntgenbefunde
 - D) Histomorphometriebefunde
- IV. Vergleich von Röntgen- und Histomorphometriebefund
 - A) Diagnostische Zuverlässigkeit
 - B) Das histologische Substrat und seine Darstellung im Röntgenbild
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Pathologische Röntgenbefunde bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) sind in den vergangenen Jahren in verschiedenen, teilweise umfangreichen Studien beschrieben und untersucht worden (4, 13, 17, 24, 29, 32, 33, 41, 45, 49, 54, 67, 69).

In einigen dieser Studien sowie in Lehrbüchern wird empfohlen, zusätzlich zum klinischen, Labor- und Röntgenbefund als weitere diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf pHPT die histologische Untersuchung einer Biopsie spongiösen Knochens aus dem Beckenkamm vorzunehmen (17, 49, 71). Dieser wird von verschiedenen Autoren (32, 49, 71) sogar eine größere Genauigkeit und Zuverlässigkeit als dem Röntgenbefund zugeschrieben.

Bei Durchsicht der Literatur fiel jedoch auf, daß bisher ein Vergleich des Röntgenbefundes mit dem histologischen Befund der Beckenkammbiopsie nur in einer Untersuchung und nur an 15 Fällen von pHPT vorgenommen wurde (49). Deshalb erschien es sinnvoll, einen derartigen kritischen Vergleich am Patientenmaterial der I. und II. medizinischen Klinik in Zusammenarbeit mit der radiologischen Klinik der Universität München durchzuführen.

Aufgrund dieser katamnestischen Studie an 38 Fällen von pHPT soll eine realistische Einschätzung der Wertigkeit beider Methoden für die Diagnostik des pHPT ermöglicht werden. Gleichzeitig wurde das verfügbare Krankengut in Bezug auf die Art, Lokalisation und Häufigkeit der Knochendestruktionen sowie nach klinischen Kriterien, wie Laborbefund und Anamnese aufgeschlüsselt und Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher klinischer Verlaufsform einander gegenübergestellt.

Die in der Literatur gemachten Angaben wurden dabei, wo möglich, am vorliegenden Patientenmaterial überprüft.

II. Literarischer Überblick

A) Geschichtliches und umfassende Darstellungen

Die klassische ossäre Form des pHPT beschrieb von RECKLINGHAUSEN 1891 als Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata (62).

Aber erst 1915 vermutete SCHLAGENHAUFER (66) in Wien einen kausalen Zusammenhang zwischen Tumoren der Glandulae parathyreoideae und dieser Knochenkrankheit, der dann 1925 von MANDL (55) durch Resektion eines Epithelkörperchen-Tumors bei einem Patienten mit Morbus v. Recklinghausen bewiesen wurde.

Die renale Manifestation des pHPT wurde erst 1934 von ALBRIGHT (1) beschrieben, aber bald allgemein als die häufigere Form des pHPT erkannt (14).

In den folgenden zwei Jahrzehnten wurden auch das Ulcus pepticum und die Pankreatitis als Manifestationen des pHPT erkannt (16, 65).

Neben diesen hauptsächlichen Manifestationen des pHPT mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, Nierensteinkoliken, Niereninsuffizienz bzw. epigastrischen Schmerzen und typischen pankreatitischen Schmerzattacken geben die in den letzten Jahren erschienenen umfassenden Darstellungen von PYRAH, HODGKINSON und ANDERSON (60) und von WERNLY (71) eine Vielzahl weiterer bei pHPT möglicher Symptome an:

Die auch bei Hyperkalzämie anderer Ätiologie auftretenden psychischen und neurologischen Veränderungen (47, 56) und die Symptome Polydipsie, Polyurie, Inappetenz, Meteorismus, Erbrechen, Obstipation, Muskelschwäche und Bradykardie (30, 34, 60) faßt WERNLY (71) unter der Bezeichnung Hyperkalzämiesyndrom zusammen.

Weitere Befunde, die bei pHPT gehäuft beobachtet wurden, sind Gicht, Pseudogicht, Bandkeratitis, Gallensteine und, als schwerwiegende Komplikation der Nierenveränderungen, eine Hypertonie (19, 25, 60, 71).

Die Pathogenese dieser Veränderungen ist allerdings noch weit-

gehend unbekannt, und bei einigen wird der Kausalzusammenhang von verschiedenen Autoren in Zweifel gezogen, so z.B. bei Ulcus pepticum (25, 60), Gicht und Pseudogicht (19, 34, 60).

Andere, deren gemeinsames Auftreten mit pHPT beschrieben wurde, ohne die Vermutung eines Kausalzusammenhangs, sind Diabetes, Thyreotoxikose, Cushing-Syndrom, Zollinger-Ellison-Syndrom (19, 25), Akromegalie, Lungentuberkulose, Morbus Bechterew, Chronische Polyarthrit, Perniziösa (19), Schilddrüsenkarzinom (19, 25) und Morbus Paget (25).

In den vergangenen zwei Jahren wurden zwei große klinische Untersuchungen über pHPT veröffentlicht, diejenige von BRITTON et al. (9) an 100 pHPT-Patienten und die erst kürzlich erschienene von DUBOST und MAURY (25) an 123 Patienten, darunter 100 mit operativ gesichertem pHPT.

B) Röntgenologische Studien

Aus röntgenologischer Sicht sind vor allem drei in den letzten Jahren erschienene Untersuchungen an Patienten mit pHPT interessant:

In der größten dieser Untersuchungen fanden SILINKOVA-MALKOVA und PACOVSKY (67) bei 50 Patienten mit operativ gesichertem pHPT anhand präoperativer kompletter Untersuchungen des ganzen Skelets bei 34 (68 %) deutlich erkennbare Knochenveränderungen mit subperiostalen Usuren als Leitsymptom, in 11 Fällen (22 %) leichte, röntgenologisch jedoch schon erkennbare Veränderungen, davon 5 ebenfalls mit subperiostalen Resorptionen und nur in 5 Fällen (10 %) lediglich geringfügige uncharakteristische Abweichungen. Es werden zwei Grenztypen der schweren und mittelschweren Osteodystrophie bei pHPT unterschieden: ein hochaktiver Typ mit Überwiegen der Osteoklasie und ein relativ gutartiger osteomalazischer (vgl. 52) mit Osteosklerose. Die Verfasser versuchen diese durch Kalzitoningewirkung zu erklären. Auch auf extraossäre Kalzifikationen wird besonders hingewiesen.

CZITOBER et al. (17) beschreiben in ihrer Untersuchung 39 gesicherte Fälle von pHPT. Skeletveränderungen allein waren bei 6 Patienten (15 %) und Skeletveränderungen kombiniert mit Nierenveränderungen bei 15 Patienten (39 %) festzustellen.

Bei 5 Patienten führte ein epulisähnlicher Kiefertumor, wie er auch sonst in der Literatur gelegentlich erwähnt wird (41, 63, 71), zur Diagnose pHPT. Betont werden fleckig inhomogene Aufhellungen des Schädeldaches, die in 9 Fällen das Vollbild einer granulären Atrophie zeigten. Subperiostale Resorptionen werden bei 8 Patienten (20 %), also wesentlich seltener als von SILINKOVA-MALKOVA (67), und Akroosteolysen bei 6 Patienten (15 %) beschrieben. Auch osteosklerotische Knochenveränderungen wurden, wie ausdrücklich vermerkt, nicht beobachtet. In 21 Fällen untersuchte Beckenkammbiopsien erbrachten bei 10 Patienten mit unauffälligem Skelettröntgenbefund und renaler Symptomatik beginnende, auf einen pHPT hinweisende Knochenveränderungen.

GROSSMANN und HERLBAUER (32) analysierten die Röntgenbefunde von 9 Patienten mit operativ gesichertem pHPT.

Alle Patienten wiesen mehr oder weniger ausgeprägte Skeletveränderungen im Röntgenbild und 7 eine Nierenbeteiligung auf. Bei 8 der Patienten werden solitäre und gekammerte Zysten, dagegen nur in einem Fall subperiostale Resorptionen beschrieben.

Tab. I

Autor	(17)	(32)	(67)
Patientenzahl	39	8	50
Demineralisation	54 %	88 %	92 %
Osteosklerose	0 %	40 %	40 %
Zystische Defekte	41 %	100 %	72 %
Subperiostale Usuren	20 %	12 %	78 %

C) Vergleich histologischer und röntgenologischer Skelettbefunde

Bisher wurde nur von KRUSE, KUHLENCORDT und WIENERS (49) ein Vergleich histologischer Befunde an der Beckenkammbiopsie und röntgenologischer Skeletuntersuchungen vorgenommen. Unter den 40 untersuchten Fällen von HPT befinden sich allerdings nur 19 Fälle von autonomem HPT, davon 4 Fälle von tertiärem bzw. quintärem HPT (vgl. 44, 50, 51). Von den 15 Patienten mit pHPT fand sich bei der röntgenologischen Beurteilung in 7 Fällen ein nicht pathologisch verändertes Skelet, in 5 Fällen war es erkennbar pathologisch verändert und in 3 Fällen sehr stark verändert. In den Fällen mit starken röntgenologischen Skeletveränderungen bestand eine eindeutige Korrelation zum histologischen Schweregrad der Osteopathie, der sich in einer ausgedehnten Markfibrose äußerte, in 2 Fällen sogar in einem ausgedehnten Umbau in Geflechtknochen. Eine deutliche Markfibrose wurde aber auch in 2 Fällen mit erkennbar pathologischem Röntgenbefund und eine erkennbare Markfibrose in 5 Fällen mit röntgenologisch nicht verändertem Skelet registriert. Die Osteoidsäume waren in allen Fällen normal breit, in der Regel jedoch weiter ausgedehnt als normal. Zusätzlich wurden mikroradiographisch die Formation und Resorption quantitativ gemessen und in 10 bzw. 11 Fällen erhöhte Werte gefunden. Allerdings konnte hier keine positive Korrelation zwischen der Höhe der Resorption und dem Ausmaß der röntgenologischen Veränderungen ermittelt werden.

III. Eigene Untersuchungen

A) Methode

1) Auswahl des Patientenguts

Das geeignete Patientermaterial wurde aufgrund einer Diagnose-Kartei der I. medizinischen Klinik, wo die Becker-kammbiopsie durchgeführt worden war, aufgesucht. Von 62 so gefundenen Patienten entfielen 11, weil die Diagnose pHPT nicht histologisch durch Nachweis eines Adenoms der Epithelkörperchen (EK) oder einer EK-Hyperplasie gesichert worden war. Bei je 6 weiteren Patienten waren die Krankengeschichte oder die Röntgenbilder nicht zugänglich, und in einem letzten Fall waren die Röntgenaufnahmen wegen zu schlechter Qualität nicht zu verwerten.

So verblieben 38 Fälle, die folgende Bedingungen erfüllten:

- a) In 35 Fällen war die Diagnose pHPT durch histologischer Nachweis eines EK-Adenoms bzw. einer EK-Hyperplasie gesichert. In einem Fall fand sich bei der Operation ein EK-Karzinom. Bei einem weiteren Fall mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) konnte ein pHPT operativ nicht nachgewiesen werden, aber klinisch und röntgenologisch bestand das Vollbild eines Morbus v. Recklinghausen bei Serumkalziumwerten bis zu 8,7 mval/l. Bei einer letzten Patientin wurde wegen eines Rezidivs 14 Jahre nach einer erfolgreichen EK-Operation erneut operiert.
- b) In jedem Fall lagen das vollständige Krankenblatt sowie sämtliche während des stationärer Aufenthalts gemachte Röntgenaufnahmen vor und zwar vor jedem Patienten mindestens eine Aufnahme des Schädels, des Thorax, des Beckens und einer Hand.
- c) Bei allen 38 Patienten lagen Serumkreatinin sowie Rest-N im Normbereich, die primäre Form des pHPT war also in allen Fällen gesichert. Die im folgenden erwähnte renale Verlaufsform des pHPT darf demnach keineswegs mit einem sekundären oder tertiären pHPT verwechselt werden.

2) Klinische Kriterien

Aufgrund von allgemeinen Fragestellungen sowie speziellen Angaben aus der Literatur wurde ein Formblatt zur katamnestischen Auswertung der Krankengeschichten erstellt. Von allgemeinem Interesse war neben dem Alter der Patienten die Laufzeit der Erkrankung seit dem Auftreten erster Symptome. Besonderes Augenmerk wurde gerichtet auf eine renale Symptomatik im Sinne einer Nephrolithiasis bzw. Nephrokalzinose und auf ossäre Manifestationen wie Spontanfrakturen, Knochenschmerzen, braune Tumoren u.ä. oder auf kombiniertes Vorliegen beider (17, 60, 67, 71). Des weiteren wurden intestinale Symptome wie Magengeschwüre, Pankreatitiden, Cholelithiasis sowie Obstipation in der Anamnese besonders berücksichtigt (4, 8, 16, 25, 37, 41, 71). Auch auf das Vorliegen einer von verschiedenen Autoren beschriebenen psychischer Alteration (29, 47, 56, 71), einer muskulären Adynamie (4, 15, 60, 71), von Herzbeschwerden (69, 71) oder Polydipsie (4, 28, 60, 64, 71) wurde geachtet. An laborchemischen Untersuchungen wurden die Serumkalzium- und Serumphosphatspiegel, die Kalziumausscheidung im Harn, der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, die Phosphatclearance sowie deren Absinken nach Kalziuminfusion bei einem Parathyreoidea-Suppressionstest (71) oder einem Cortison-Test nach DENT (19) aufgezeichnet. Die Erhöhung des Serumzitronensäurespiegels (67), der renalen Magnesium- und Hydroxyprolinausscheidung (44, 60, 67, 71) und des immunologisch bestimmten Parathormonspiegels im Blut (9) konnte nicht berücksichtigt werden, da in keinem Fall entsprechende Laboruntersuchungen vorgenommen worden waren.

3) Röntgenbefunde

Von dem oben besprochenen Patientengut wurden nur verwertbare Röntgenaufnahmen des Skelets zur Analyse herangezogen, wobei, wie erwähnt, in jedem Fall mindestens je eine Aufnahme des Schädels, des Thorax, des Beckens und einer Hand zur Verfügung standen.

Aufgrund der Angaben in der Literatur wurde eine Kriterienliste für die röntgenologische Auswertung aufgestellt.

Dabei wurden vor allem die röntgenologischen Kriterien aus den genannten Arbeiten von CZITÖBER et al. (17), SILINKOVA-MALKOVA und PACOVSKY (67) sowie GROSSMANN und HERLBAUER (32) verwandt, aber auch verschiedene andere (13, 23, 24, 36, 40, 45, 67, 69, 71) wurden berücksichtigt.

Insgesamt ergab sich die in Tab. IV auf S. 19 dargestellte Kriterienliste. Anhand dieser Liste wurden die Röntgenbilder jedes einzelnen Patienten systematisch analysiert. Andere Befunde wurden dabei ebenfalls vermerkt, wenn auch das Hauptaugenmerk auf den oben angeführten Kriterien lag. Auch Röntgenaufnahmen des Thorax und Kontrastmittelaufnahmen der Nieren, der Gallenblase und des Magen-Darm-Trakts wurden mit ihrem Skeletanteil zur Auswertung nach der Kriterienliste herangezogen. Selbstverständlich wurden auch andere pathologische Befunde auf diesen Bildern als Nebenbefunde zur Vervollständigung der klinischen Auswertung aufgezeichnet.

4) Histomorphometriebefunde der Beckerkammbiopsien

Bei allen 38 Patienten wurden vor der Operation ca. 18 x 4 mm große Knochengewebszylinder aus dem Beckerkamm entnommen, in Methacrylat eingebettet und morphometrisch nach dem Punktzählverfahren von HENNIG (39) ausgewertet. Dabei wurden die Flächenanteile von Knochengewebe, Osteoid, Fibrose, Zell- und Fettmark im spongiösen Knochen in Prozent bestimmt. Nur die Anteile von Knochengewebe, Osteoid und Fibrose wurden beim Vergleich mit den röntgenologischen Befunden berücksichtigt. Zusätzlich wurde histologisch die Osteoklastenaktivität als Zahl der aktiven Osteoklasten pro 100 mm Bälkchenumfang und die Osteoblastenaktivität als prozentualer mit aktiven Osteoblasten besetzter Knochenbälkchenumfang bestimmt. Qualitativ erfaßt wurde außerdem die aktiven bzw. inaktiven Osteozyten. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung von PRECHTEL (58) macht es wahrscheinlich, daß die histomorphometrische Untersuchung der Beckenkammbiopsie bei generalisierten Knochenkrankheiten ein für das gesamte Skelet repräsentatives Bild ergibt.

Alle Ergebnisse wurden mit denen von 20 Normalfällen verglichen. Als Grenzwert des Normbereichs wurde jeweils die 2-s-Grenze (= 95 % Perzentile) verwendet.

Wo aufgrund weitgehend oder ganz identischer Werte wie bei den Flächenanteilen von Osteoid und Fibrose ein 2-s-Bereich nicht bestimmt werden konnte, wurde der Grenzwert aufgrund praktischer Erfahrungen 1 % über dem höchsten bei den Normalfällen gefundenen Wert angesetzt.

Tab. II

	Osteo- klasten	Osteo- blasten	Fibrose- anteil	Osteoid- anteil
Grenzwert	11 %	12 %	1 %	2 %

5) Statistische Auswertung

Aufgrund der klinischen, röntgenologischen und histomorphometrischen Daten wurde das Patientengut in verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Verlaufsformen des pHPT, verschiedenen röntgenologischen oder histologischen Befunden und nach Alter und Geschlecht unterteilt und diese miteinander verglichen. Alle Gruppenvergleiche wurden in bezug auf signifikante Medianwertsdifferenzen nach dem Test von WILCOXON (12) ausgetestet. Wenn also im folgenden von signifikanter Erhöhung bzw. Verminderung gesprochen wird, bedeutet das, daß eine echte Medianwertsdifferenz der Grundgesamtheiten, aus denen die jeweiligen Stichproben entnommen wurden, angenommen werden kann und dabei die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 5 % ist.

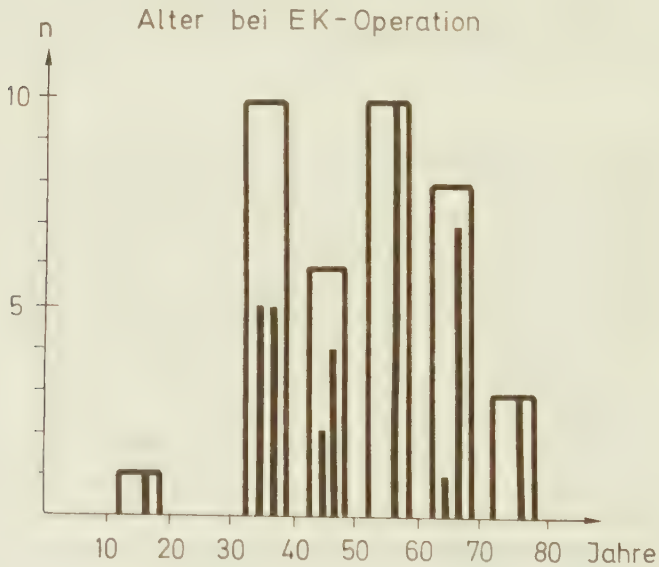
B) Klinische Daten

1) Geschlecht, Alter und Laufzeit

Das vorliegende Patientengut besteht aus 8 Männern und 30 Frauen. Damit liegt der Sexualquotient mit 1:3,75 unter dem üblicherweise in der Literatur angegebenen von ca. 1:2 (17,

28, 29, 35, 41, 55, 60, 66, 71, 72), deckt sich aber in etwa mit dem von BRITTON (9) 1973 in einem Material von 105 Patienten ermittelten von 1:3,5. Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 51 Jahre, das der 8 Männer liegt mit 41 deutlich unter dem der 30 Frauen mit 52 Jahren. Allerdings reicht die Variationsbreite von 16 bis 72 Jahren, so daß ein Mittelwert kaum von Interesse ist. Die Aufschlüsselung in einem Histogramm mit Klassen von jeweils 10 Jahren (Abb. 1) zeigt zwei Gipfel und den deutlichen Abstand zwischen dem Durchschnittsalter der Männer und Frauen.

Abb. 1



gesamt



$\bar{x}$ ges. = 51 Jahre n ges. = 38

$\bar{x}$ ♂ = 41 Jahre n ♂ = 8

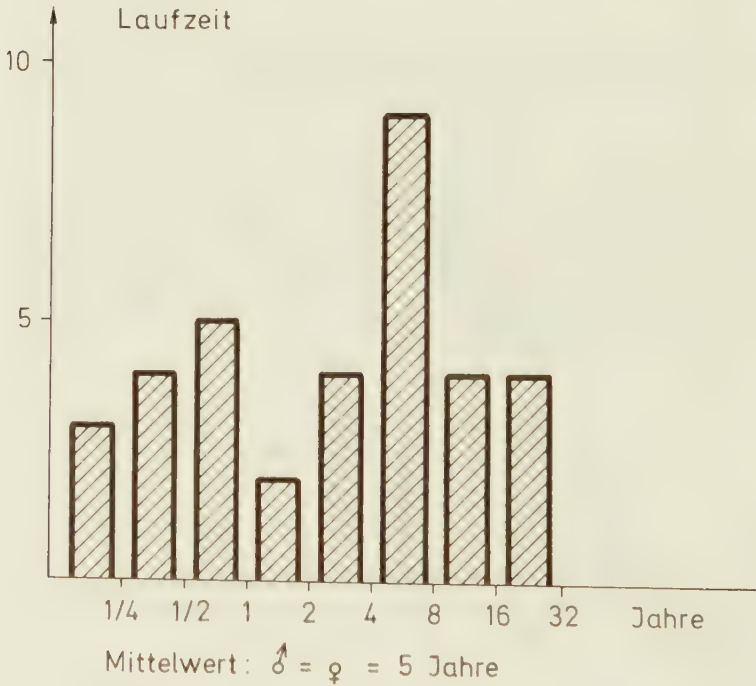
$\bar{x}$ ♀ = 52 Jahre n ♀ = 30

Als Laufzeit der Erkrankung wurde die Zeit vom ersten faßbaren Symptom im Sinne eines pHPT in der Anamnese bis zur Operation definiert, wobei als mögliche erste Symptome ein zufällig festgestellter erhöhter Serumkalziumspiegel, das erste Auftreten von Nierensteinen, von Knochenschmerzen, eines Magengeschwürs, von Gallensteinen oder der Beginn einer chronischen Pankreatitis angesehen wurden. Diese Laufzeit ist in fast allen Fällen praktisch gleich der Zeit vom Auftreten von Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung, da zwischen dieser und der Operation nur in wenigen Fällen mehr als 30 Tage und nur in einem Fall mit einem halben Jahr mehr als 2 Monate lagen.

Die Zeit, die zur Diagnosefindung benötigt wurde, lag im Mittel bei 5 Jahren und damit etwas günstiger als bei HELLSTRÖM (38) angegeben. Aber auch hier erscheint ein Mittelwert wenig sinnvoll, nicht nur, weil es schwierig ist, die Laufzeit aus der Anamnese exakt zu eruieren oder weil keineswegs klar feststeht, welche Symptome eventuell noch neben den genannten als Erstmanifestationen eines pHPT zu werten wären, sondern weil bei einer Variationsbreite von 3 Tagen bis 30 Jahren einem Mittelwert praktisch kein Aus-sagewert beizumessen ist.

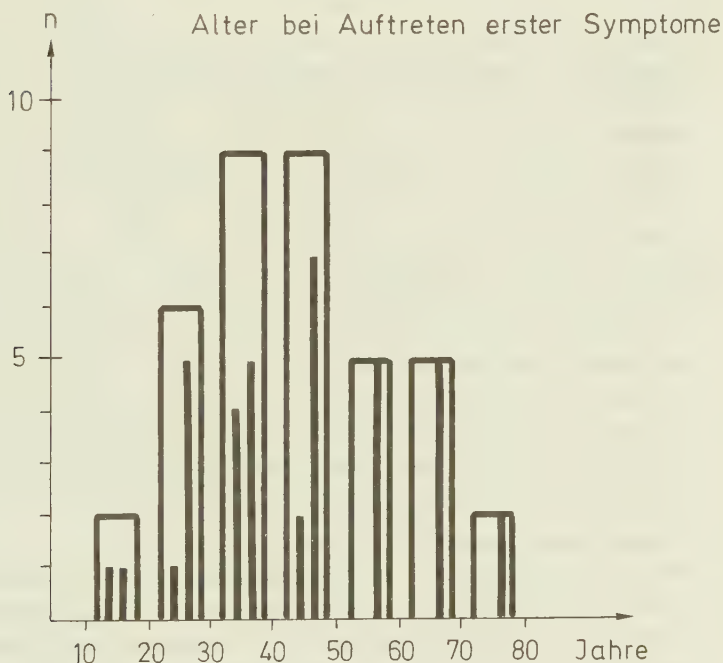
Auch das Histogramm (Abb. 2), in dem die Laufzeit L in Jahren logarithmisch auf der Abszisse und die Patientenzahl in Gruppen mit $2^n > L \geq 2^{n+1}$ auf der Ordinate aufgetragen ist, bestätigt nur die große Variationsbreite.

Abb. 2



Unter Berücksichtigung der jeweiligen Laufzeit ist es möglich, für jeden einzelnen Fall das Alter bei Beginn der Erkrankung, d.h. beim Auftreten der ersten Symptome, zu ermitteln. Ein Histogramm dieser Altersverteilung (Abb. 3) erscheint weniger inhomogen als das oben dargestellte.

Abb. 3



Mittelwerte

$\bar{x}$ gesamt : 44

$\bar{x}$ ♂ : 35

$\bar{x}$ ♀ : 46

2) Klinisch-chemische Werte

Diagnostisch stehen Laboruntersuchungen beim pHPT ganz im Vordergrund (21, 71).

Ein erhöhter Serumkalziumwert gilt als signifikantester blutchemischer Wert bei pHPT, da er nur durch wenige andere Bedingungen berührt wird (15). Die Variationsbreite der maximalen Serumkalziumwerte der hier untersuchten Patienten reicht von hochnormalen (5,5 mval/l) bis zu den extrem hohen Werten der parathyreotoxischen Krise (10,4 mval/l). Der Mittelwert lag bei 7,1 mval/l.

Eine Tabelle der höchsten festgestellten Kalziumwerte jedes Patienten findet sich im Abschnitt über die Symptome des Hyperkalzämie-Syndroms (Tab. III S. 18). Nur die Erhöhung der Serumaktivität der alkalischen Phosphatase ist deutlich mit klinischen und röntgenologischen Knochenmanifestationen gekoppelt (5, 21, 59, 60, 67, 68, 71). So war bei 11 Fällen von erhöhter alkalischer Phosphatase stets ein deutlich pathologischer Röntgenbefund am Skelet zu erheben. Die 7 Patienten, die im Röntgenbild die schwersten Defekte der Knochenstruktur aufwiesen, zeigten alle Werte von 300 mU/ml bis 686 mU/ml.

3 Patienten mit weniger massiver Skeletbeteiligung boten Werte zwischen 158 und 266 mU/ml, und bei einer Patientin wurde nur eine starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase in der Krankengeschichte vermerkt (s.u. Tab. III S. 18).

3) Renale Manifestation

Das Symptom, das im Schrifttum als weitaus häufigstes des pHPT hervorgehoben wird, ist die Nephrolithiasis (4, 11, 15, 41, 42, 60, 71). Ein bei ca. 5 % liegender Anteil der Nierensteinpatienten leidet an einem pHPT (2, 11), bei rezidivierenden oder doppelseitigen Steinleiden werden sogar Zahlen bis 10 % angegeben (28, 29, 71). KEATING (46) fand eine Nephrolithiasis in 77 % von 380 Fällen von pHPT, also bei einem weit über dem im vorliegenden Material gefundenen Wert von 47,5 % liegenden Anteil.

Nephrokalzinose als die prognostisch ungünstigste Komplikation des pHPT (37), deren Häufigkeit in der Literatur mit

7,1 % (71) angegeben wird, trat zweimal kombiniert mit Nephrolithiasis (5 %) auf.

Eine Aufteilung des Krankerguts in zwei Gruppen mit oder ohne Nephrolithiasis und deren Gegenüberstellung in bestimmten nach röntgenologischen Kriterien gebildeten Untergruppen wird im folgenden häufig benützt, da beim Auftreten von Nierensteinen offenbar eine deutlich abgegrenzte unterschiedliche Verlaufsform vorliegt.

4) Ossäre Symptome

Das zweite Hauptsymptom des pHPT sind die ossären Manifestationen. Röntgendiagnostisch bietet diese Form ein besonders eindrucksvolles Bild (s.u. S. 20), klinisch äußert sie sich dagegen wenig (71). In fortgeschrittenen Stadien sind Knochenschmerzen allerdings ein deutliches klinisches Symptom (25, 60, 71). Unter Umständen kann es bei langem Verlauf zur Ausbildung sogenannter brauner Tumoren kommen, die auch als Riesenzellepulis der Kieferknochen imponieren können. In derart veränderten, aber auch in weniger stark destruierten Knochenanteilen sind pathologische Frakturen nicht selten (17, 41, 63, 67, 71).

Knochenschmerzen wurden in 7 Fällen mit deutlich oder massiv pathologischem Röntgenbefund als erstes oder hauptsächliches Symptom besonders betont, allerdings auch bei einem Fall mit nur fraglich pathologischem Röntgenbefund (s.u. Tab. III S. 18). Eine Beziehung zu den Serumkalziumwerten bestand nicht. Über Knochenschmerzen wurde in erster Linie bei mäßig erhöhten Kalziumspiegeln (bis 7,2 mval/l) und nur von der Hälfte der Patienten mit deutlich oder massiv pathologischem Röntgenbefund geklagt.

5) Intestinale Symptome

Eine Häufung von Magengeschwüren bei pHPT wird in der Literatur häufig erwähnt und mit ca. 10 bis 15 % angegeben (4, 30, 60, 71).

Unter den 38 Patienten dieser Untersuchung wiesen 7 (18 %), darunter zwei Männer, ein röntgenologisch nachgewiesenes Ma-

gen- oder Duodenalulkus in der Anamnese auf.

Eine Pankreatitis (4, 8, 10), deren Pathogenese von GOEBELL et al. 1970 (31) untersucht wurde, fand sich im vorliegenden Patientengut in 5 Fällen (13 %), davon in zwei Fällen bei Männern.

Eine Cholelithiasis (10) lag bei 8 Patientinnen (21 %) vor. In einem Fall war die Cholelithiasis mit einem Ulkusleiden und in zwei Fällen mit einer Pankreatitis kombiniert.

6) Hyperkalzämie-Syndrom

"Als Hyperkalzämie-Syndrom wird eine Reihe von Krankheits-symptomen zusammengefaßt, die als direkte Folge einer Hyperkalzämie auftreten, die ferner keine tiefgreifenden morphologischen Veränderungen setzen und die nach therapeutischer Beseitigung der Hyperkalzämie meist rasch wieder verschwinden" (71).

a) Psychosyndrom

Als wichtigstes klinisches Symptom dieser Gruppe sind die psychischen Veränderungen, hier kurz als Psychosyndrom bezeichnet, zu nennen. Ihr Auftreten korreliert deutlich mit dem Serumkalziumspiegel (wie aus Tab. III, S. 18 zu entnehmen) und ist bei 8 von 38 Patienten (21 %) in seiner Häufigkeit etwa mit der von GENANT et al. (29) genannten Zahl von 17 % zu vergleichen. PETERSEN (56) fand dagegen bei einem Drittel von 54, psychiatrisch allerdings sehr eingehend explorierten Patienten bedeutende Störungen und bei einem weiteren Drittel psychische Auffälligkeiten im Bereich der Norm. Ein akuter exogener Reaktionstypus mit Gedächtnisstörungen, Bewußtseinsstrübung, Benommenheit, Desorientierung und eigentlichen Verwirrungszuständen war im vorliegenden Krankengut dreimal, bei 7,9 mval/l und 9,0 mval/l und ganz massiv bei 10,4 mval/l Serumkalzium anzutreffen.

b) Fallbeschreibungen

Im ersten dieser Fälle war eine massive Desorientiertheit mit erheblichen Merkfähigkeitsstörungen und ein pathologisches EEG mit streckenweise verlangsamter Grundtätigkeit, vermehrten Theta-Wellen und Gruppen von Delta-Wellen zu

beobachter. Da außer unspezifisch pathologischen Röntgenbefunden keine anderen Symptome an einen pHPT denken liessen, wurde die Patientin zuerst psychiatrisch-neurologisch durchuntersucht, und zum Ausschluß eines nach dem EEG vermuteten Herdbefundes wurde ein Karotisangiogramm durchgeführt.

Der zweite Fall zeigte eine schwere Depression mit Antriebsverlust und Selbstaufgabe.

Der dritte Fall, eine 40-jährige Patientin, kam in einer akuten parathyreotoxischen Krise, einer seltenen, bedrohlichen Verlaufsform des pHPT (64) zur Aufnahme. Es bestand vollkommene Desorientierung, dann Somnolenz und Schock durch massive Exsikkose. Die resultierende Niereninsuffizienz war nicht mehr reversibel, so daß die Patientin nach 5 Tagen in der Urämie verstarb.

Bei der Obduktion wurden Kalkeinlagerungen in Lunge, Schilddrüse, Gefäßen, Magen- und Duodenalschleimhaut festgestellt. In der Niere konnten histologisch keine Kalkniederschläge nachgewiesen werden. Da an dieser Patientin vorher noch nie irgendwelche im Sinne eines pHPT zu deutenden Symptome bemerkt worden waren, sich bei der Obduktion jedoch ein 4 Gramm schweres Epithelkörperchenadenom fand, muß angenommen werden, daß dieses plötzlich größte Mengen von Parathormon freisetzte. Andere die Hyperkalzämie begünstigende pathogenetische Mechanismen konnten bei der Fremdanamnese nicht erhoben werden.

c) Sonstige hyperkalzämiebedingte Symptome

Muskuläre Adynamie wurde in 10 Fällen (26 %) im Krankenblatt erwähnt.

Über Obstipation, die ebenso wie die Adynamie auf Herabsetzung der neuromuskulären Erregbarkeit durch hohen Serumkalziumspiegel zurückgeht, wurde von 9 Patienten (24 %) geklagt.

Ausgeprägte Polydipsie und Polyurie wurden bei 8 Patienten (21 %) besonders erwähnt.

Eine Patientin klagte über hämmernde Kopfschmerzen und in einem Fall trat eine massive Bradykardie auf, die sich durch die hemmende Wirkung von Kalziumionen auf die Erregbarkeit des spezifischen Schrittmachergewebes des Herzens erklärt und von verschiedenen Autoren beschrieben wird

Tab. III

Jeram-Ga- nval/l	Alter	Geschlecht	Rönt- Gruppe	erect- stetig	Alkal. mU/ml	Knochen- schmerzen	Hypero- syndrom	Adynamie	Osteo- porose	Neuro- log.
5,5	45	♀	II		266	+				
5,5	72	♀	III			-				
5,8	41	♀	0	+						
5,8	40	♀	II	+				+	+	
5,0	43	♀	III		374					+
5,1	45	♀	III		580	+		+		
5,2	52	♀	II							+
5,2	56	♀	0			+				
6,2	57	♀	III		525	+		+		
6,2	32	♀	0	+						
6,3	51	♀	II	+						
6,3	62	♀	III			+				
6,4	30	♂	III							
6,4	34	♀	0	+				+		
6,5	58	♀	III		158					
6,5	32	♀	0	+						
6,5	46	♂	I	+			+			
6,6	70	♀	II			+			+	
6,7	39	♂	0	+						
6,9	62	♀	III		177	+		+		
7,0	63	♀	0	+			+	+	+	
7,1	41	♂	0	+						
7,2	54	♀	0	+			+		+	
7,2	50	♀	0	+					+	+
7,2	41	♀	III		310	+			+	
7,3	36	♀	0				+			+
7,5	39	♂	0	+						
7,6	63	♂	II	+			+			
7,8	44	♀	I	+					+	
7,8	67	♀	II	+						
7,9	71	♀	I				+			
8,0	33	♂	0	+						+
8,0	62	♀	III		686	+				
8,6	57	♀	III		318			+		+
8,7	62	♀	III					+		
9,0	44	♂	I				+	+	+	+
9,8	16	♀	II	+				+	+	+
10,4	40	♀	0				+			

Tab. IV

I) Dichteänderungen 61 %			
1) Demineralisation	→ 61 %	2) Osteosklerose	→ 18 %
a) diffus	→ 34 %	a) diffus	→ 5 %
b) strähnig	→ 32 %	b) großflächig	→ -
c) netzförmig	→ 29 %	c) herdförmig	→ 8 %
d) herdförmig	→ 5 %	d) streifig	→ 13 %
e) granulär	→ 26 %		
II) Umschriebene Strukturdefekte 53 %			
1) Osteolytische Defekte	50 %	2) Zystische Defekte	→ 40 %
a) kleinfleckig	→ 21 %	a) solitär	→ 18 %
b) herdförmig	→ 16 %	b) multipel	→ 26 %
c) solitär	→ 11 %	c) gekammert	→ 13 %
d) multipel	→ 16 %	3) Umbauzonen	→ 3 %
e) subchondral	→ 21 %		
f) subperiostal	→ 8 %		
g) Akroosteolyse	→ 5 %		
III) Konturveränderungen 29 %			
1) Kompakta	→ 26 %	2) Spongiosa	→ 3 %
a) aufgefasert	→ 8 %	a) unscharf	→ -
b) verdickt	→ 8 %	b) watteartig	→ 3 %
c) verdünnt	→ 16 %		
IV) Formveränderungen 24 %			
1) Deformierungen	→ 18 %	2) Frakturen	→ 13 %
a) Fischwirbel	→ 8 %	3) Hyperostose	→ 8 %
b) Keilwirbel	→ 5 %	4) Hypostose	→ -
c) sonstige	→ 16 %		
V) Extraossäre Kalzifikationen 61 %			
1) Nephrolithiasis	→ 47 %	4) in Knorpeln	→ 5 %
2) Nephrocalcinose	→ 5 %	5) in Gefäßen	→ 11 %
3) Pankreas	→ 8 %	6) sonstige	→ 11 %

c) Röntgenbefunde

1) Art, Häufigkeit und Lokalisation

Insgesamt wurden 321 Röntgenaufnahmen verschiedener Skeletteile, pro Patient also ca. 9, meist in mehreren, zeitlich kurz nacheinander liegender Aufnahmen analysiert. Dabei waren 50 Aufnahmen in einer zweiten Ebene dargestellt. Zusätzlich wurden bei 22, darunter allen 18 Patienten mit renaler oder kombiniert renal-ossärer Verlaufsform, intraveröse Pyelogramme und in 7 Fällen mit intestinalen Symptomen 4 mal eine Magen-Darm-Passage und 3 mal ein Cholezystogramm ausgewertet. Außerdem standen noch 20 Abdomenleeraufnahmen zur Verfügung.

Die Analyse anhand der oben erwähnten Kriterienliste ergab pathologische Befunde am Skelet bei 24 und an der Niere bei 18 Patienten. Eine Aufschlüsselung nach Häufigkeit der in der Kriterienliste aufgeführten Symptome gibt Tabelle IV, S. 19.

Alle beobachteten pathologischen Röntgenbefunde am Skelet wurden unter fünf Oberbegriffe subsumiert.

a) Dichteänderungen

Am häufigsten, nämlich in 63 % aller Fälle, kam eine Dichteänderung und zwar stets als Demineralisation, in einigen Fällen auch mit Osteosklerose kombiniert zur Darstellung.

Diese Demineralisation war etwa gleich häufig diffus, strähnig oder netzförmig ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Lokalisation. Betroffen waren nahezu alle Anteile des Skelets, die Hände jedoch bei mehr als drei Vierteln der Patienten mit Demineralisation häufiger als andere.

Allgemein war das Extremitätenskelet häufiger als das Stammskelet betroffen. Am Schädel zeigte sich die Demineralisation ebenfalls recht oft und zwar immer auch als granuläre Atrophie. Ein Beispiel für eine diffuse, strähnige Demineralisation des Fußes in einem Fall mit besonders ausgeprägter, von proximal nach distal zunehmender Demineralisation, aber ohne spezifisch pathologische Veränderungen, zeigt Abb. A,

ein Beispiel von strähniger Demineralisation der Wirbelsäule Abb. A' (S. 31). Die Abbildungen B und C (SS. 31 u. 32) zeigen zwei verschieden starke Ausprägungen von granulärer Atrophie des Schädels. In Abb. C ist, trotz weniger ausgeprägter granulärer Atrophie parietal außerdem ein 10 x 3 mm großer zystischer Defekt dargestellt. Diese Aufnahme wurde ca. 6 Wochen vor der Epithelkörperchen-Revision gemacht, während Abb. D (S. 32) denselben Schädel 3 Monate postoperativ zeigt. In so kurzer Zeit hat, wie auch in der Literatur beschrieben, eine weitgehende RepARATION der granulären Atrophie sowie des zystischen Defekts stattgefunden. In der Literatur wird darauf hingewiesen, daß eine herdförmige Osteosklerose nicht nur bei sekundärem, sondern auch bei pHPT vorkommt (60, 67), und eine Osteosklerose wurde auch in 18 % der Fälle, allerdings nie generalisiert und nur in Kombination mit Demineralisation beobachtet. Oft fanden sich im Bereich von Osteosklerosebezirken auch osteolytische Defekte oder ein osteosklerotischer Randsaum bei zystischen Defekten. In 2 Fällen wurde eine kleinfleckige, herdförmige Osteosklerose auch am Schädel beobachtet, wie sie Abb. E (S. 33) zeigt. In Abb. F (S. 34) ist ein diffus sklerosierter Schädel mit mehreren glatt begrenzten Zysten, deren größte etwa 10 mm mißt, dargestellt, während in Abb. G (S. 34) derselbe Schädel 8 Jahre nach erfolgreicher Operation eines Epithelkörperchenadenoms eine Rückbildung der diffusen Osteosklerose und lokale Sklerosierung anstelle der zystischen Defekte erkennen läßt.

b) Umschriebene Strukturdefekte

Strukturdefekte, wie die bereits genannten, kamen in der Hälfte aller Fälle in sehr unterschiedlicher Ausprägung vor: Von kleinsten subchondralen und subperiostalen Usuren, wie sie in der Literatur als sehr spezifisch und als Leitsymptom des pHPT angesehen werden (13, 17, 41, 59, 60, 67, 71), bis zu großen zystischen Defekten, die ganze Knochen zerstörten und auftrieben. Der in der Literatur oft erwähnte Schwund

der Lamina dura der Zahnalveolen (41, 59, 68) wurde nicht berücksichtigt, da derartige Befunde beim Erwachsenen sehr häufig paradontosebedingt angetroffen werden und deshalb keine diagnostische Aussagekraft besitzen (13, 63, 68).

Die Abbildungen H bis N (SS. 35 u. 36) zeigen das Vollbild einer granulären Atrophie des Schädels und multiple, kleinfleckige osteolytische Defekte an beiden Oberschenkeln sowie dem rechten Unterschenkel, wie sie bei der oben erwähnten Patientin mit gleichzeitig bestehender CLL (s.o. S. 6) gefunden wurden.

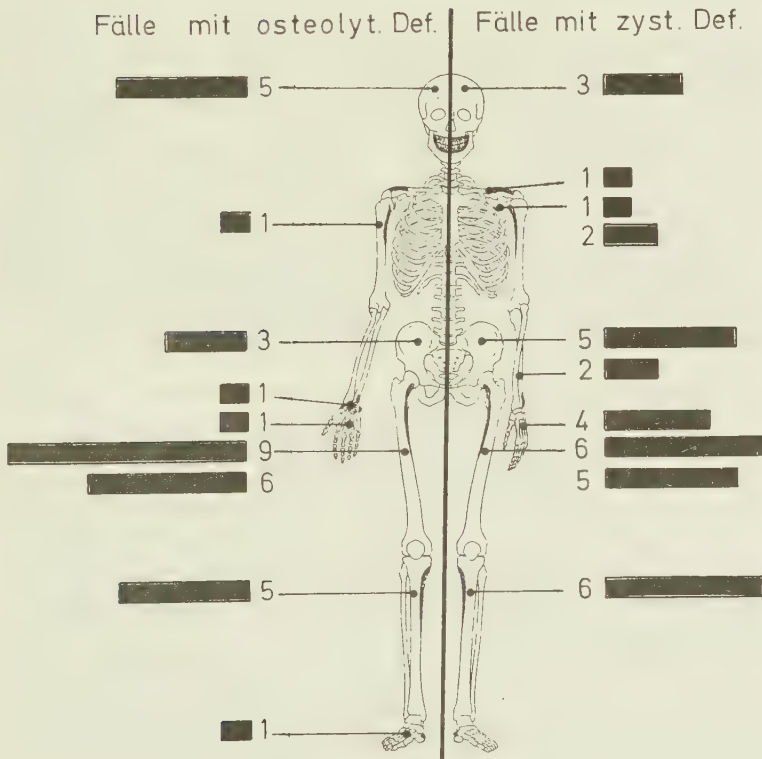
In den Abbildungen E' und E'' (S. 33) sind multiple gekammerte zystische Defekte an beiden Unterschenkeln der Patientin dargestellt, deren kleinfleckig sklerosierter Schädel (Abb. E, S. 33) bereits oben erwähnt wurde.

Erstaunlich ist, daß auch solch große gekammerte zystische Defekte nach erfolgreicher Exstirpation von Epithelkörperchenadenom oder -hyperplasie wieder reparieren. Eine Rekonstruktion ist dagegen nicht mehr möglich (17). So sklerosierte und konsolidierte sich das Os metacarpale III, das präoperativ (Abb. O, S. 37) fast völlig aufgelöst war, postoperativ in ca. einem halben Jahr auf den in Abb. P (S. 37) dargestellten Stand. Die großen zystischen Defekte fanden sich vorwiegend an den langen Röhrenknochen der Extremitäten. Am häufigsten betroffen waren die Tibia (6 Pat.) und die Phalangen der Hände (6 Pat.), fast ebenso oft das Becken und der Femur (je 5 Pat.). Umbauzonen, von SILINKOVA-MALKOVA (67) als Symptome der "osteomalazischen Komponente" des pHPT besonders betonte Veränderungen, fanden sich nur in einem Fall am Femur.

Abb. 4 gibt einen Überblick über die am häufigsten von Strukturdefekten befallenen Knochen des vorliegenden Krankenguts.

Abb. 4

Lokalisation von Strukturdefekten bei 20 Patienten



c) Konturveränderungen

Unter diesem Oberbegriff wurden Kompakta- und Spongiosaveränderungen zusammengefaßt. Eine Zerfaserung der Kompakta (17, 67) wurde zweimal am Femur und einmal am Humerus beobachtet. Eine Verdickung der Kompakta in Form von periostaler Apposition (41) wurde einmal am Oberschenkel und zweimal an den Mittelphalangen gesehen, während eine Verdünnung der

Kompakta nur in den langen Röhrenknochen der Extremitäten von 6 Patienten vorkam. An der Spongiosa wurde nur in einem Fall ein "watteartiges Aussehen" (71) registriert.

d) Formveränderungen

Neben Wirbelveränderungen im Sinne von Keil- oder Fischwirbelbildungen wurden bogige Deformierungen von Röhrenknochen (Os metacarpale, Humerus) und durch zystische Auftreibungen verursachte Deformierungen aufgeführt. Pathologische Frakturen, die als häufiges Symptom der Knochenveränderungen bei pHPT beschrieben werden (67, 71), fanden sich bei 5 Patienten teilweise an mehreren Knochen. Da eine Hyperostose durch periostale Auftreibung sich nicht scharf von einer Kompaktaverdickung trennen läßt, wurden die Begriffe gleichgesetzt. Eine echte Hypostose "als Gesamtverdünnung eines Knochens" (67) wurde in keinem Fall beobachtet.

e) Extraossäre Kalzifikationen

Neben den pathologischen Skelettbefunden sind beim pHPT pathologische Kalksalzablagerungen vor allem im Bereich der Nieren von höchster Bedeutung. Ein sehr großer Teil der Patienten mit pHPT, in den meisten Arbeiten mit 60 % (15) bis 85 % (4) über dem hier gefundenen Prozentsatz von 47 % angegeben, weist kalziumhaltige Konkreme im Hohlraumssystem der Nieren auf.

Im Pankreas wurden in zwei Fällen massive, in der Abdomen-Übersichtsaufnahme deutlich sichtbare Verkalkungen und bei einer Patientin eine Pankreaszyste mit zartem Kalksaum beobachtet.

Pathologische Kalkeinlagerungen im Gelenkknorpel, die in der Literatur mit einer Häufigkeit von ca. 15 % beschrieben werden (24, 67), kamen im vorliegenden Material nur bei 2 Patienten (5 %) vor.

Zusätzlich wurden in 2 Fällen Falxverkalkungen und je einmal massive Verkalkungen im Bereich eines Ovars und des Uterus festgestellt.

2) Aufgliederung des Patientenguts in röntgenologisch definierte Gruppen

Aufgrund der Analyse aller Röntgenbefunde wurden aus der Sicht der Röntgendiagnostik vier Gruppen gebildet. Bei der ersten Gruppe (Rö-0) war kein pathologischer Befund am Skelet zu erheben.

Die zweite (Rö-I) zeigte als pathologischen Befund am Skelet nur Dichteänderungen und keine umschriebenen Defekte der Knochenstruktur.

Die Patienten der dritten Gruppe (Rö-II) zeigten bereits einzelne osteolytische Defekte, in zwei Fällen auch einen solitären zystischen Defekt, jedoch keine Generalisation.

Die vierte und letzte Gruppe (Rö-III) bot einen massiven generalisierten Befall des gesamten Skelets, der zusammen mit dem klinischen Befund keinen Zweifel an der Diagnose Hyperparathyreoidismus mehr zuließ.

Im folgernden werden gelegentlich vereinfachend die Patienten der ersten beiden Gruppen mit normalem oder unspezifisch pathologischem Röntgenbefund am Skelet mit denen der Gruppen Rö-II und Rö-III mit spezifisch pathologischem Röntgenbefund verglichen.

Abb. 5 (S. 26) zeigt die Aufteilung der Patienten auf die vier Gruppen und Abb. 6 (S. 27) eine Gegenüberstellung der Verteilungen in einer Gruppe mit und einer ohne Nephrolithiasis.

Bei dieser Aufschlüsselung fällt auf, daß zwei große Gruppen mit rein ossärer bzw. renaler Verlaufsform einer kleinen gemischt renal-ossären und einer vierten asymptomatischen Gruppe gegenüberstehen.

Abb. 5

Aufgliederung des Gesamtpatientenguts ($n = 38$)
nach dem Schweregrad der rontgenologischen Veränderungen

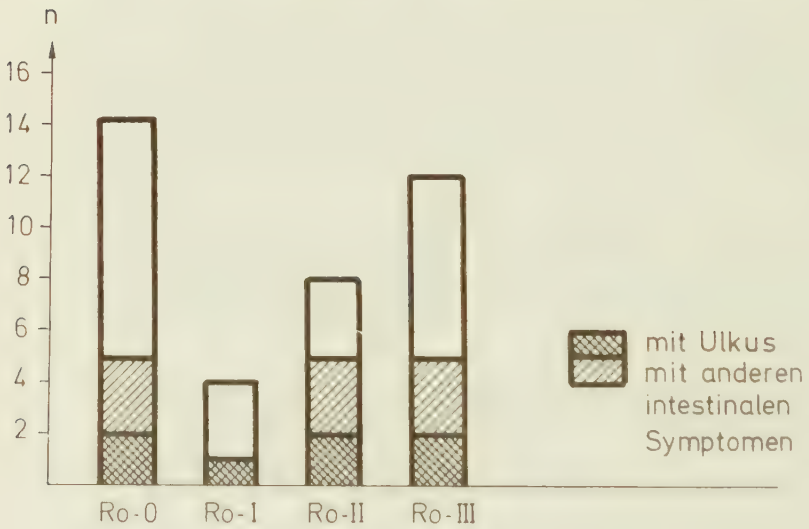
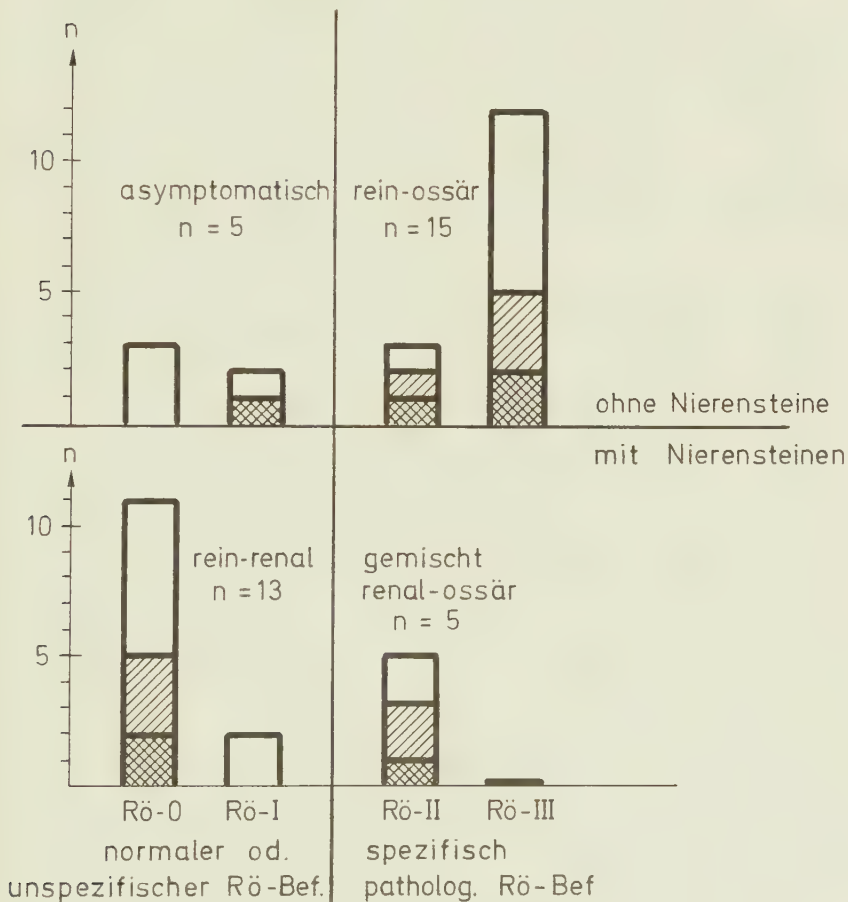


Abb. 6

Aufgliederung des Patientenguts in 4 Gruppen mit unterschiedlicher Verlaufsform



Ulkus

mit anderen intestinalen Symptomen

3) Röntgenologische Fallbeschreibungen

Im folgenden sollen 4 markante Fälle beschrieben werden, um die Vielfalt der röntgenologischen Erscheinungen und der klinischen Symptomatik bei der ossären Verlaufsform des pHPT zu demonstrieren.

- a) Die zystischen Defekte variieren in Zahl und Größe bei den einzelnen Patienten ungemein. Der größte zystische Defekt bestand bei einer 72-jährigen Patientin mit einer sehr kurzen Vorgeschichte. 6 Monate vor der Operation traten Knochenschmerzen nach einem Trauma auf. Auf einer daraufhin angefertigten Röntgenaufnahme kamen verschiedene zystische Defekte zur Darstellung. Der größte war in der Diaphyse und distalen Metaphyse des rechten Femur lokalisiert, gekammert und 18 cm lang. Die Kortikalis war stark aufgetrieben. 5 Monate vor der EK-Operation wurde dieser zystische Riesendefekt stationär ausgeräumt und der Versuch einer Marknagelung unternommen. Daneben fand sich bei dieser Patientin noch ein weiterer gekammerter, zystischer Defekt im linken Tiliakopf mit einer Größe von 6,5 x 3,3 cm, der in den Abbildungen Q, R, S, T (S. 38) mit dem postoperativen Verlauf dargestellt ist. Außerdem bestand eine massive granuläre Atrophie des Schädels, eine strähriige, diffuse Demineralisation und herdförmige Osteolysen am Becken. Bei dieser Patientin war die alkalische Phosphatase am stärksten erhöht, der höchste gemessene Wert betrug 686 mU/ml (normal 20 - 50 mU/ml).
- b) Auch bei einer damals 71-jährigen Patientin mit einer Auftreibung der distalen rechten Tibiametaphyse wurde operativ ein 5 cm großer zystischer Defekt ausgeräumt. Die pathohistologische Diagnose lautete: Osteoklastom mit auffallendem Gefäßreichtum. Bei einer eingehenden Röntgenuntersuchung fanden sich weitere zystische Defekte im rechten Femur von 9 bzw. 2 cm Größe und Pfannendachzysten bis zu 4 cm im Os ilium links. Weiter fielen kleinfleckige osteolytische Defekte in der okzipitalen Diploe, subchordale an der Interphalangealgelenken und subperiostale am Metatarsale I rechts auf. Fast

das ganze Extremitätenskelet zeigte eine diffuse, netzförmige Demineralisation, und am Schädel waren multiple herdförmige, osteosklerotische Verdichtungen festzustellen. Die Kompakta war am rechten Unterschenkel und an beiden Oberarmen verdünnt. Es bestanden Keilwirbel und eine angedeutete Fischwirbelbildung und die Diploe war hyperostotisch verbreitert. Pathologische Frakturen wurden in der Grundphalanx III links, der Mittelphalanx II rechts und an den Metatarsalia I rechts und II links gefunden. Dies war der einzige Fall, bei welchem Looser'sche Umbauzonen, und zwar in der distalen Metaphyse des rechten Femur, gesehen wurden.

- c) Die längste Laufzeit in dieser Gruppe mit rein ossärer Verlaufsförmigkeit bestand bei einer Patientin, die 46 Jahre alt war, als Erstsymptome in Form von rheumatoiden Beschwerden in beiden Hüften, an der Wirbelsäule und im Metakarpalgelenk III rechts auftraten. Zur Zeit der Diagnosestellung, rund 5 Jahre danach, fanden sich massive generalisierte röntgenologische Veränderungen in großer Vielfalt. Neben multiplen zystischen Defekten in der Tibia und Fibula links mit einer Größe bis zu 4,5 cm, in der Skapula und im Metakarpale III links, fanden sich am rechten Femur, an beiden Händen sowie am Becken osteolytische Defekte. Es bestanden an der linken Hand interphalangeal subchondrale Osteolysen und außerdem eine Akroosteolyse aller Endphalangen der linken Hand. Dieser Befund der Akroosteolyse wird in der Literatur allgemein als pathognomonisch für pHPT angesehen (17, 60, 67, 71). Neben einer diffusen Demineralisation des ganzen Skelets fielen auch mehrere deutliche Osteoskleroseherde (60, 67) auf. Der größte zystische Defekt im linken Tibiakopf war von einem deutlichen Sklerosesaum umgeben, weiter distal bestand subkortikal ein 1,0 cm großer Sklerosebezirk, und im Bereich des Fingergrundgelenks des rechten Mittelfingers waren das Ende des Os metacarpale bzw. das Köpfchen der Grundphalanx sklerosiert. Außerdem war die Kompakta an den Händen sowie am linken Unterschenkel verdünnt. An klinischen Symptomen fanden

sich bei dieser Patientin neben den erwähnten Knochenschmerzen noch hämmernde Kopfschmerzen, ein Symptom, das auf die ausgeprägte Hyperkalzämie von 7,2 mval/l zurückzuführen ist (71), außerdem Polydipsie und eine erstmals im Verlauf der Krankheit aufgetretene Obstipation. Die alkalische Phosphatase war auf 310 mU/ml (normal 20 - 50 mU/ml) erhöht.

- d) Bei einer weiteren Patientin wurde im 61. Lebensjahr ohne weitere Vorgeschichte röntgenologisch ein scharf begrenzter, verkalkter Tumor links infraklavikulär festgestellt. Nach mehreren Fehldiagnosen fand sich bei der genaueren Röntgenuntersuchung des Skelets eine netzförmige Demineralisation an der Wirbelsäule, am Becken, an den Händen und am linken Unterschenkel. Am Schädel bestand eine ausgeprägte granuläre Atrophie. Kleinfleckige osteolytische Defekte waren an den Metakarpalia I und II links und an der Grundphalanx III rechts zu erkennen, während sich nur an der rechten Hand im Bereich der Grundphalanx IV ein 1,2 cm großer umschriebener zystischer Defekt und im Os naviculare ein 0,5 cm großer glatter, runder zystischer Defekt nachweisen ließen. Bei einer Skeletszintigraphie mit ^{99}Tc -Polyphosphat war eine besonders intensive Anreicherung der Schädelkalotte im Vergleich zur Schädelbasis zu erkennen. Klinisch bestanden Schmerzen im Hals- und Brustwirbelsäulenbereich und eine allgemeine Abgeschlagenheit. Das Serumkalzium sowie die Phosphatclearance waren mit 6,9 mval/l bzw. 26 % stark erhöht. Der Patientin wurde knapp ein Jahr nach der ersten Feststellung des infraklavikulär gelegener Tumors ein 6 x 4 x 3 cm großes Epithelkörperchenadenom entfernt.

4) Bilddokumentation interessanter Veränderungen (umseitig)

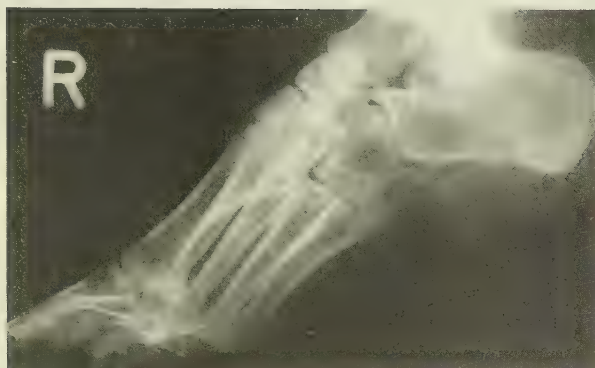


Abb. A



Abb. B

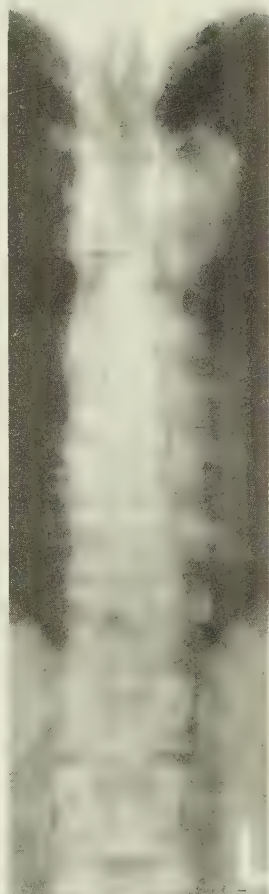


Abb. A'



Abb. D



Abb. C



Abb. E

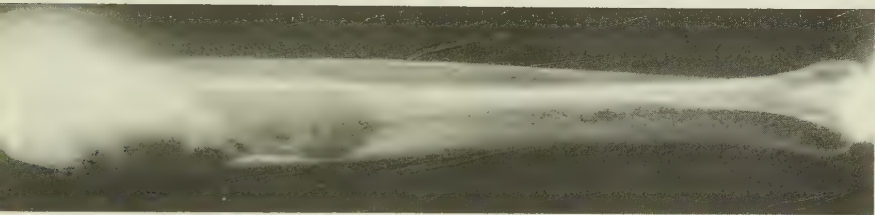


Abb. E'

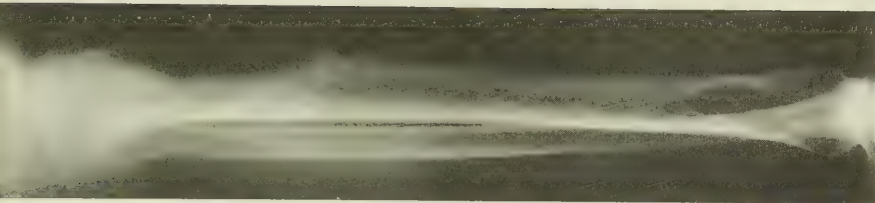


Abb. E''



Abb. G



Abb. F



Abb. I

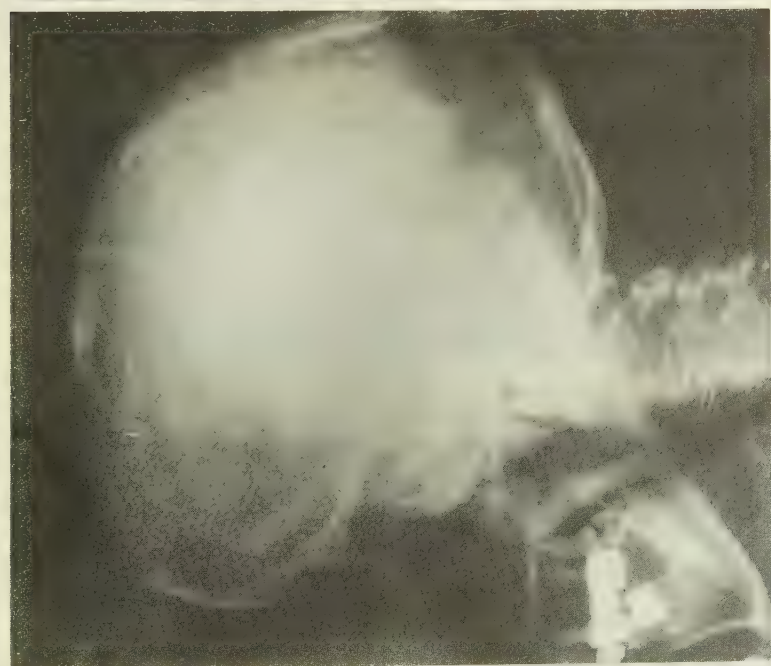


Abb. H



Abb. N

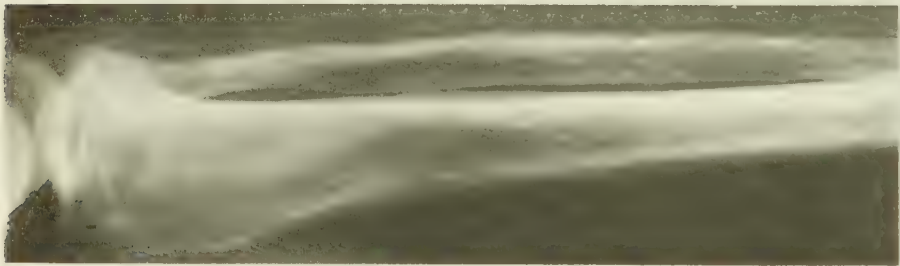


Abb. M

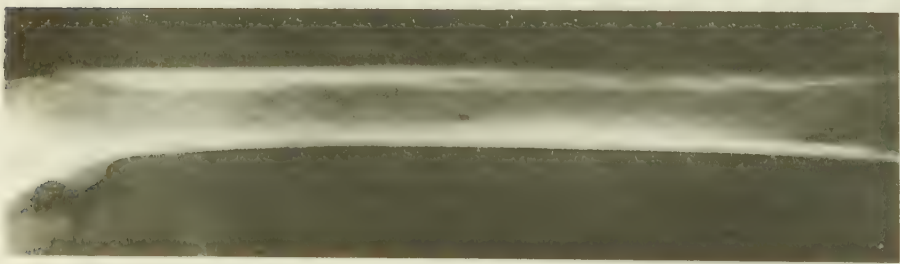


Abb. L

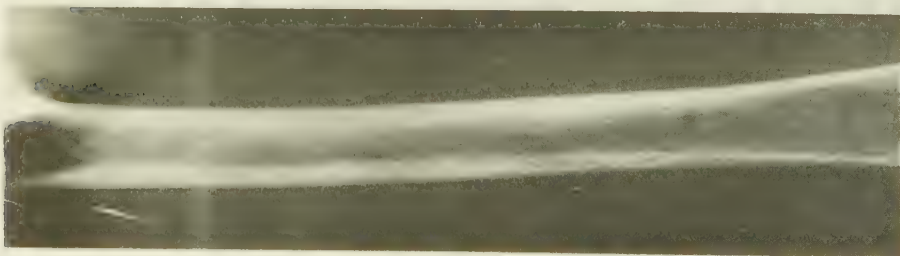


Abb. K



Abb. P



Abb. O

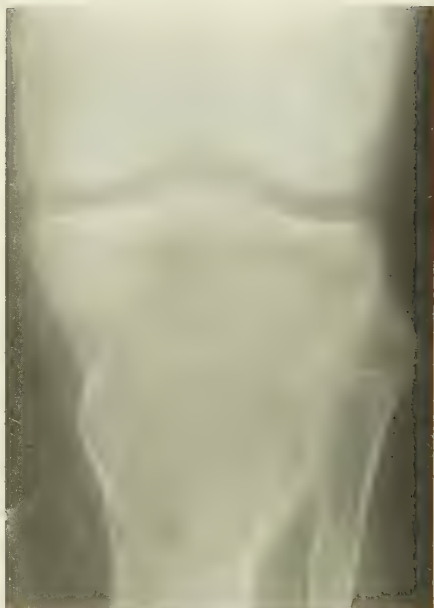


Abb. Q ↑



Abb. R →



Abb. S ↓



Abb. T →

D) Histomorphometriebefunde

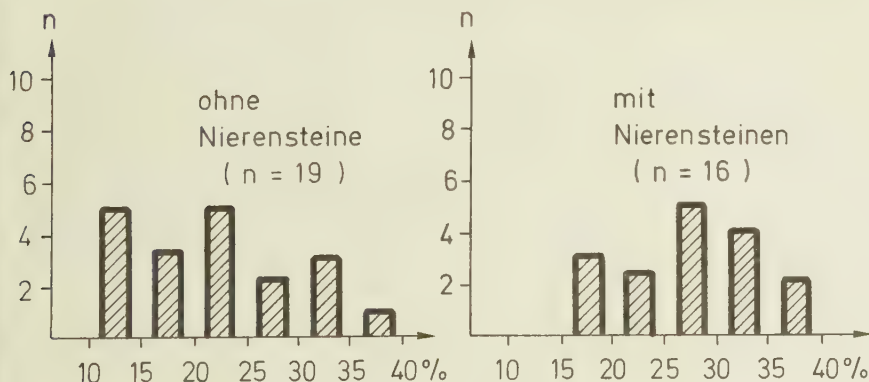
Bei insgesamt 48 histomorphometrischen Befunden lag von dem dieser Studie zugrunde liegenden Patientenmaterial eine verwertbare quantitative Auswertung der Beckenkammbiopsie in 35 Fällen vor, bei einem Patienten war nur eine semiquantitative Bestimmung vorgenommen worden, und in 2 Fällen war die Biopsie nicht quantitativ auswertbar.

1) Knochenanteil

In bezug auf den Flächenanteil des Knochens ergab sich eine große Variabilität von 12 bis 38 %. Auch bei den 20 Normalfällen war die Variabilität mit 16 bis 32 % sehr groß. Der Mittelwert aller 36 Patienten stimmte mit 24,0 % praktisch mit dem Mittelwert der Normalfälle (24,3 %) überein. Eine Aufgliederung in zwei klinisch definierte Gruppen ergab für die renale Gruppe mit Nierensteinen einen Mittelwert von 25 % und für die Gruppe mit nicht renaler Verlaufsform einen Mittelwert von 22 %. Eine Signifikanz dieses Unterschieds ließ sich allerdings nicht nachweisen. Abb. 7 zeigt eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen.

Abb. 7

Histomorphometrisch bestimmter Knochenanteil



2) Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität

Sowohl die Osteoklasten- wie auch die Osteoblastenaktivität waren mit durchschnittlich 16 % bzw. 61 pro 100 mm signifikant gegenüber der Norm von je 4 erhöht. Die Vermehrung von Osteoklasten und aktiven Osteozyten wird in der Literatur allgemein als spezifische Parathormonwirkung betrachtet (4, 7, 71).

Abb. 8 stellt die in den vorliegenden 35 Fällen histomorphometrisch ermittelten Werte von Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität aufgeschlüsselt in Fälle mit und ohne renale Symptomatik dar.

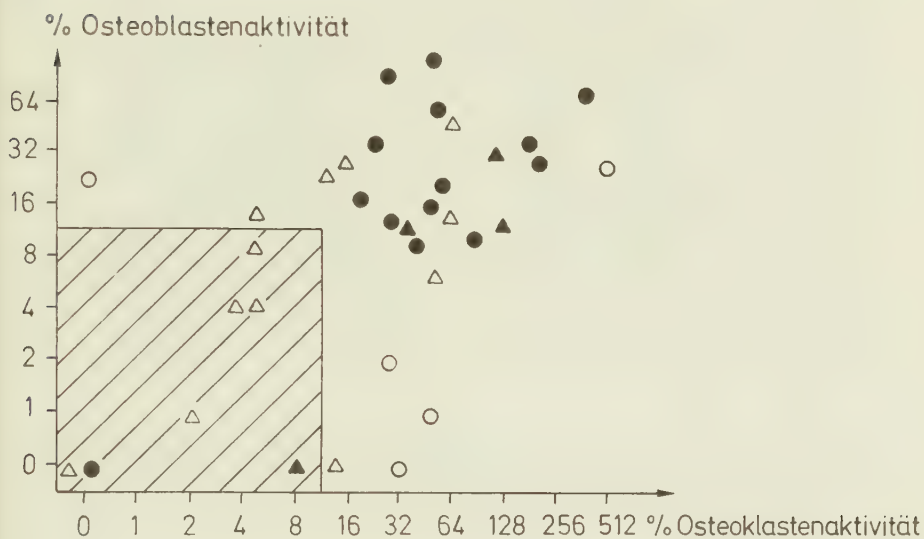
Von den 19 Patienten ohne renale Beteiligung liegt nur ein Fall (5 %) sowohl mit der Osteoklasten- als auch mit der Osteoblastenaktivität innerhalb des 2-s-Bereichs der Norm, bei der renalen Gruppe sind es dagegen 6 (37 %). Eine im Vergleich zur Norm signifikante Medianwertsdifferenz ließ sich bei dieser Gruppe nur in bezug auf die Osteoklastenaktivität nachweisen.

Mit einer deutlichen Osteoklastenvermehrung ging in praktisch allen Fällen auch eine Zunahme der Osteoblastenaktivität einher.

Abb. 8 (umseitig)

Abb. 2

Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität



○ asymptomatische Fälle (n = 5)

● rein-ossäre Fälle (n = 14)

△ rein-renal-e Fälle (n = 12)

▲ gemischt renal-ossäre Fälle (n = 4)

 2-s-Bereich der Norm

3) Osteoid- und Fibroseanteil

Im vorliegenden Material war der Flächenanteil des Osteoids mit durchschnittlich 3,8 % signifikant erhöht gegenüber der Norm von 0,3 %. Bei Aufschlüsselung in die oben erwähnten zwei Gruppen ergab sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit nicht-renalem Verlauf (durchschnittlich 6 %) und mit renalem Verlauf (durchschnittlich 2 %). Nach WERNLY (71) wird der pHPT in erster Linie durch die Erscheinung der Fibro-Osteoklasie dargestellt, und auch andere Autoren betonen die ausgedehnte Fibrosierung der Markräume bei den Fällen mit schwerer röntgenologischer Veränderungen (49) oder betrachten eine zonale Markfibrose bei verstärkter Osteoklasie als pathognomonisch für die ossäre Manifestation des pHPT (17).

In den hier histomorphometrisch ausgewerteten 35 Fällen unterschied sich der Fibroseanteil der Beckenkammbiopsie bei der nicht-renalen Gruppe mit 27 % massiv von dem der renalen Gruppe, der mit 0,3 % nicht signifikant über dem Normwert von 0,0 % lag.

Die Abbildungen 9 und 10 (umseitig) zeigen die oben angeführten Werte jeweils in Gegenüberstellung der nicht-renalen und der renalen Gruppe.

Abb. 9

Histomorphometrisch bestimmter Osteoidanteil

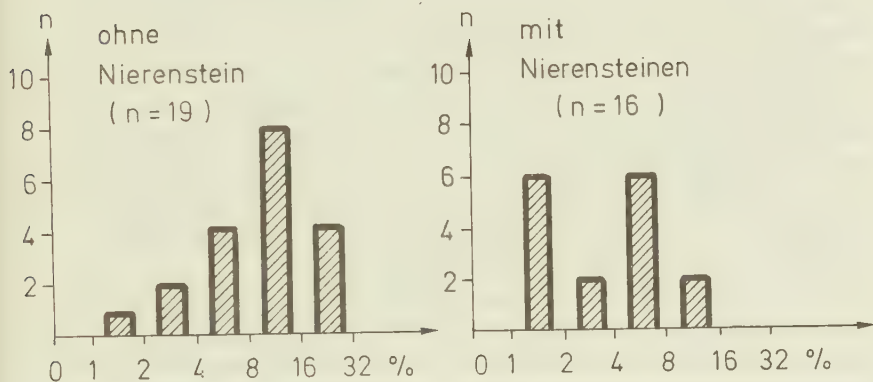
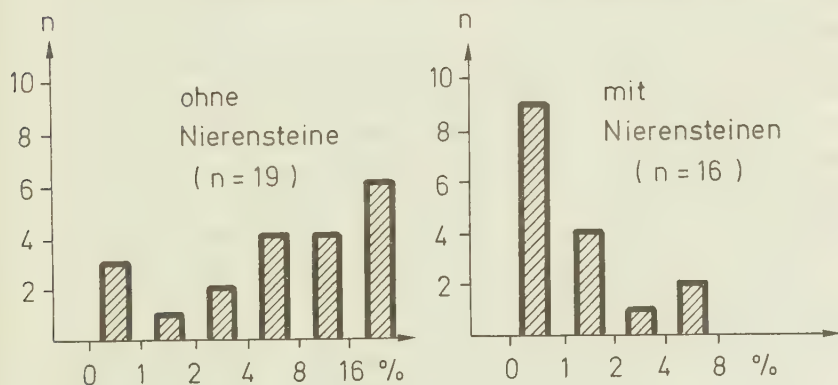


Abb. 10

Histomorphometrisch bestimmter Fibroseanteil



IV) Vergleich von Röntgen- und Histomorphometriebefund

A) Diagnostische Zuverlässigkeit

Im vorliegenden Patientermaterial ergaben sich in über der Hälfte der Fälle (53 %) spezifischen pathologische Röntgenbefunde (Rö - II und Rö - III, vgl. S. 25 und Abb. 6 S. 27). Unspezifisch pathologische Veränderungen fanden sich zusätzlich in 13 % der Fälle, so daß immerhin in mehr als einem Drittel der Fälle (37 %) keine Skeletveränderungen im Röntgenbild zu Darstellung kamen. Da die Zahl der Patienten mit renaler Verlaufsform in dieser Studie kleiner war als in den meisten vergleichbaren Arbeiten, liegt dieser Wert niedriger als die in der Literatur zwischen 46 % (17) und 70 % (68, 71) bzw. 80 % (4) angegebenen.

Die histomorphometrische Auswertung der Beckerkammbiopsien ergab dagegen bei ausschließlicher Berücksichtigung der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität sowie der Flächenanteile von Osteoid und Fibrose nur in 4 Fällen (11 %) einen vollkommen normalen und in einem weiteren (3 %) einen grenzwertig pathologischen Befund bei einem der 4 histomorphometrischen Parameter. Die Histomorphometrie konnte also in 86 % bzw. sogar 89 % der Fälle zur Diagnose eines pHPT beitragen. Weitere 3 Fälle (8 %) wiesen in nur einem der 4 Parameter einen leicht pathologisch erhöhten Wert auf. Bei 27 Patienten (77 %) ergaben sich aber eindeutig pathologische Werte.

Von den 4 histomorphometrisch völlig im Normbereich liegenden Fällen wies einer einen unspezifisch pathologischen und ein zweiter sogar einen spezifisch pathologischen Röntgenbefund auf. Insgesamt ergab sich demnach nur bei zwei von 35 histomorphometrisch und röntgenologisch untersuchten Fällen (6 %) weder röntgenologisch noch histomorphometrisch ein Hinweis auf pathologische Veränderungen, so daß sich die Diagnose eines pHPT allein auf die klinischen und laborchemischen Befunde stützen mußte.

Von besonderem Interesse scheint einer der 4 oben erwähnten histomorphometrisch im Normbereich liegenden Fälle, da hier eine deutliche Diskrepanz zwischen Röntgen- und Histomorphometriebefund auftrat.

Die 70-jährige Patientin wies histomorphometrische Werte von 0 für Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität sowie für den Flächenanteil der Fibrose und einen noch normalen Osteoidanteil von 1 % auf. Im Röntgenbild dagegen kamen spezifischen pathologische Befunde wie multiple, kleinfleckige, subchondrale, osteolytische Defekte an den Phalangen beider Hände und sogar zwei kleinere gekammerte zystische Defekte an der Grund- und Endphalanx des linken Daumens zur Darstellung. Klinisch waren als erste Symptome sechs Monate vor der Diagnosestellung Knochenschmerzen in Vorfuß und Mittelhandknochen aufgetreten und der höchste festgestellte Serumkalziumwert lag bei 6,6 mval/l. Dagegen lagen sowohl die tubuläre Phosphatrückresorption in der Niere, als auch das Absinken der Phosphatclearance im Suppressionstest noch im unteren Normbereich.

B) Korrelation des histologischen Substrats und seiner Darstellung im Röntgenbild

Da mit Histomorphometrie und Skeletröntgen dasselbe Substrat untersucht wird, fanden sich bei allen röntgenologisch spezifisch oder massiv pathologischen Befunden mit Ausnahme des zuletzt erwähnten Falls auch histomorphometrisch pathologische Befunde.

1) Knochenanteil

Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Flächenanteil des Knochens in der Biopsie und Dichteänderungen im Röntgenbild ließ sich nicht herstellen (Abb. 7 S. 39).

Bei den 9 Patienten mit röntgenologisch eindeutiger Demineralisation am Becken allerdings lag der Knochenanteil mit durchschnittlich 17,5 % signifikant unter dem der 20 untersuchten Normalfälle mit 24,3 %. Dabei lagen acht Patienten zum Teil erheblich unter dem Mittelwert der Norm, jedoch nur 4 unter dem niedrigsten Wert der Normalfälle. In einem der Fälle, in dem röntgenologisch eine ausgeprägte Demineralisation des gesamten Beckens zur Darstellung kam, lag der histomorphometrisch ermittelte Wert von 26 % jedoch noch über dem Mittelwert der Norm und in einem zweiten Fall mit röntgenologisch deutlichen herdförmigen

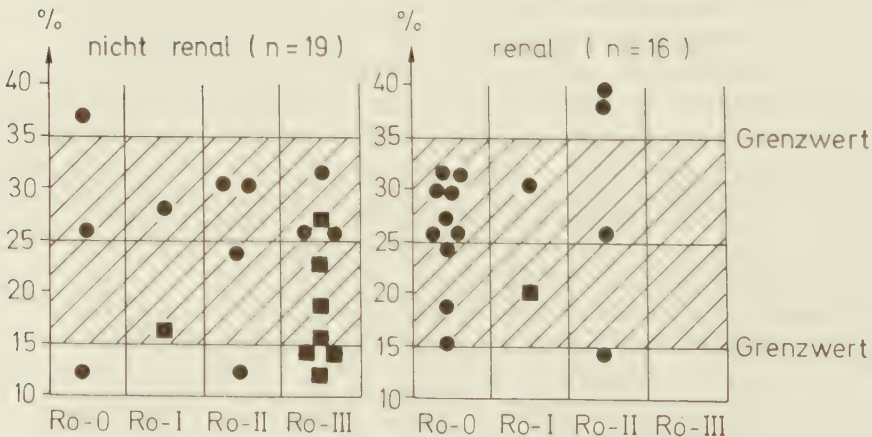
osteolytischen Defekter mit 22 % noch im Bereich des absolut Normalen.

Unter der Voraussetzung, der Knochenanteil sei normal verteilt, wurde die zugehörige Varianz und der 2-s-Bereich mit 15 bis 34 % für die Normalwerte errechnet. Demnach lagen nur 3 der 9 Fälle mit eindeutiger Demineralisation am Becken außerhalb des 2-s-Bereichs.

Abb. 11 zeigt die große Streuung des Flächenanteils an Knochengewebe unabhängig von der Schwere der röntgenologischen Veränderungen, aufgegliedert in die röntgenologischen Gruppen und in nicht-renale sowie renale Verlaufsformen.

Abb. 11

Knochenanteile in den röntgenologisch definierten Gruppen



- Patienten mit ausgeprägter Demineralisation des Beckens
- Patienten ohne Demineralisation des Beckens
- ▨ Normbereich

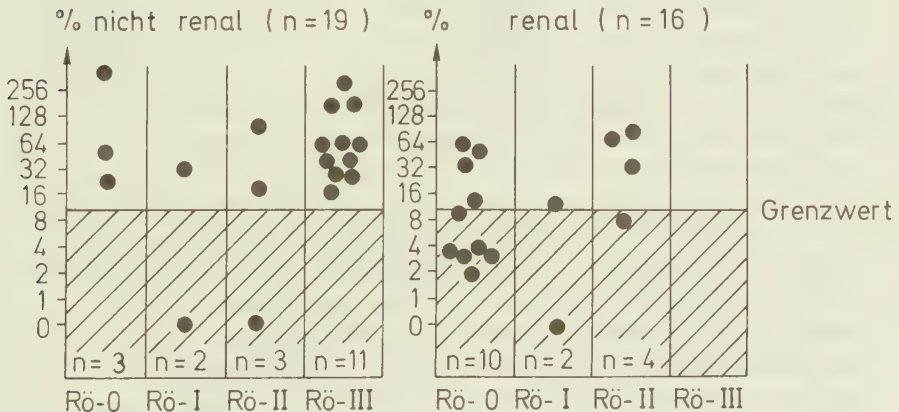
Auch alle übrigen histomorphometrisch gemessenen Parameter (Osteoklasten-, Osteoblastenaktivität, Fibrose- und Osteoidanteil) zeigen keine Beziehung zum Flächenanteil des Knochens.

2) Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität

Daß eine erhöhte Osteoblastenaktivität abgesehen von 2 Ausnahmen stets mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität parallel läuft, geht aus Abb. 8 (S. 41) hervor. Deshalb wird in der folgenden Abb. 12 nur die Osteoklastenaktivität in den verschiedenen Gruppen gegenübergestellt.

Abb. 12

Osteoklastenaktivitäten in den
röntgenologisch definierten Gruppen



Es zeigt sich, daß vor allem in der Gruppe mit renalen Symptomen eine hohe Osteoklastenaktivität nicht notwendig röntgenologisch sichtbare Veränderungen zur Folge hat.

Dagegen ist bei allen Fällen mit deutlich oder massiv pathologischen Röntgenbefunden am Skelet, mit Ausnahme des auf S. 45 erwähnten, die Osteoklastenaktivität deutlich erhöht.

3) Osteoid- und Fibroseanteil

Noch deutlicher als die Osteoklastenaktivität ist der Flächenanteil der Fibrose mit pathologischem Befunden im Röntgenbild korreliert. So fand sich histologisch bei allen Patienten mit pathologischem Röntgenbefund (Rö I - III) mit Ausnahme der oben bereits diskutierten Patientin (s. S. 45) und zweier Patienten mit röntgenologisch lediglich unspezifischen Veränderungen und renaler Symptomatik (vgl. S. 25) ein mindestens grenzwertig erhöhter Fibroseanteil im spongiösen Knochen des Beckenkamms. Außerdem zeigte als einziger Fall ohne pathologischen Röntgenbefund die Patientin einen erhöhten Fibroseanteil, die in einer plötzlich eingetretenen parathyreotoxischen Krise verstarb (vgl. S. 17). Sonst kamen erhöhte Werte des Fibroseanteils nur bei Patienten mit pathologischem Röntgenbefund vor. Von der Gruppe der Patienten mit renaler Symptomatik zeigten nur 3 Patienten, die auch einen pathologischen Röntgenbefund aufwiesen, einen erhöhten Fibroseanteil. Bei den anderen Patienten dieser Gruppe war der Fibroseanteil normal oder grenzwertig.

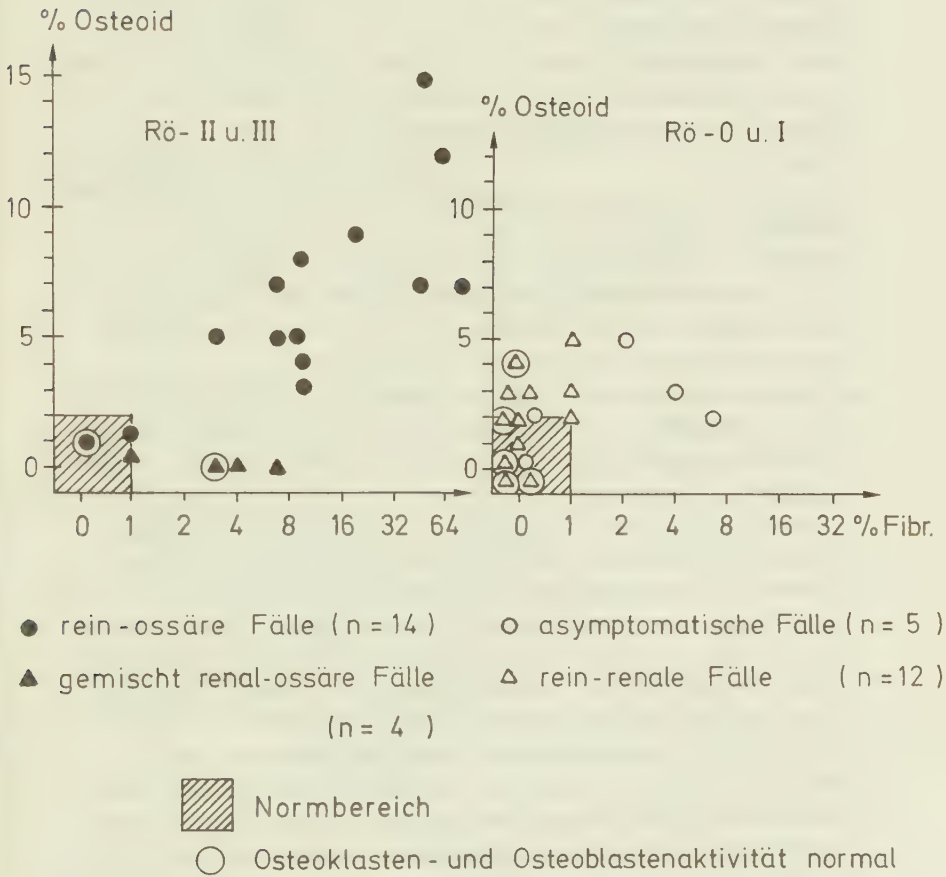
Der Osteoidanteil geht bei den Patienten mit ossärem Verlauf dem Fibroseanteil fast immer parallel, dagegen lag er bei Patienten mit rein renaler Verlaufsform, bei denen der Fibroseanteil nie pathologisch erhöht war, in zwei Dritteln der Fälle über der Norm oder an der Normgrenze. Bei den Patienten mit gemischt renal-ossärer Verlaufsform dagegen ist er, im Gegensatz zum in allen 4 Fällen grenzwertig oder pathologisch erhöhten Fibroseanteil, stets normal.

Im Diagramm 13 sind die Flächenanteile von Osteoid und Fibrose bei den Gruppen Rö II und III denen bei den Gruppen Rö 0 und I gegenübergestellt.

Zusätzlich sind die 7 Fälle gekennzeichnet, die eine Erhöhung weder der Osteoklasten- noch der Osteoblastenaktivität aufwiesen.

Abb. 13

Osteoid - und Fibröseanteil



V) Diskussion

A) Klinische Befunde

Ein erhöhter Serumkalziumspiegel lag als konstanteste Veränderung bei allen Patienten vor (s. Tab. III S. 18). Es konnte festgestellt werden, daß mit den Werten der höchsten gemessenen Serumkalziumspiegel nur die klinischen Befunde Psychosyndrom, Obstipation und Polydipsie, nicht dagegen Adynamie und Knochenschmerzen korreliert sind. Ein Zusammenhang mit dem Serumkalziumspiegel ließ sich dagegen weder beim Röntgen- noch beim Histomorphometriebefund herstellen.

Damit konnte die von verschiedenen Autoren (5, 67, 68) getroffene Feststellung bestätigt werden, daß eine Korrelation zwischen Serumkalziumspiegel und Knochenbeteiligung beim pHPT nicht besteht.

Dagegen wird in der Literatur vermerkt, daß Skelettsymptome beim pHPT praktisch nicht vorkommen, ohne daß die alkalische Phosphatase erhöht ist (59). Da Bestimmungen der alkalischen Phosphatase nur bei 11 der untersuchten Patienten vorlagen, kann hier nur festgestellt werden, daß in jedem Fall von erhöhter alkalischer Phosphatase auch ein spezifisch pathologischer Röntgenbefund vorlag.

Die Fälle mit intestinalen Symptomen sind, wie aus Abb. 5 und 6 (SS. 26 u. 27) hervorgeht, symmetrisch auf die oben definierten Gruppen verteilt, das gilt speziell auch für die Kombination pHPT und Magengeschwür.

Bei 5 der 7 Ulkuspatienten dieser Untersuchung (vgl. S. 15) hatte das Magengeschwür bereits längere Zeit vor anderen im Sinne eines pHPT zu deutenden Symptomen bestanden, in einem Fall sogar 22 Jahre vorher.

Dies und die Tatsache, daß bei 2 dieser Patienten zur Zeit der Diagnosestellung keine epigastrischen Beschwerden mehr bestanden und die Röntgenuntersuchung keinerlei Hinweise auf frische Ulcerationen gab, läßt trotz dem relativ hohen

Anteil Zweifel an einem pathogenetisch relevanten Zusammenhang von Ulcus pepticum und pHPT aufkommen. Zweifel an einem solchen Zusammenhang wurden bereits von anderen Autoren (25) geäußert.

Auch PYRAH (60) betort, in Anbetracht der großen Häufigkeit des Ulcus pepticum, die in der Normalbevölkerung zwischen 8 % und 22 % bei Männern und 4 % und 18 % bei Frauen angegeben wird, könne das Problem eines echten Zusammenhangs zwischen Ulkuserkrankheit und pHPT nicht als endgültig geklärt betrachtet werden.

Die Tatsache, daß 2 der 5 beobachteten Pankreatitisfälle kombiniert mit einer Cholelithiasis auftraten, läßt auch an die biliäre Genese einer Pankreatitis denken, wie sie von BRÜNNER und ROTHMUND (10) 1972 erörtert wurde.

Der Patient mit EK-Karzinom gehörte zu der Gruppe der gemischt renal-ossären Fälle. Er wies weder außergewöhnliche histomorphometrische Parameter noch markante Veränderungen im Röntgenbild auf und wurde deshalb in die Auswertung mit einbezogen. Der klinische Verlauf wurde 1971 von PIELSTICKER et al. (57) beschrieben: Nierensteine bestanden bereits 15 Jahre vor der Diagnose. Im Verlauf von zwei Jahren wurden dann bis zum Tode des Patienten 5 Operationen vorgenommen.

B) Unterschiedliche Verlaufsformen

Mehrere wesentliche Schlußfolgerungen, die aus der vorliegenden Untersuchung gezogen werden können, betreffen den deutlichen Unterschied zwischen einer Gruppe von Patienten mit renaler und einer mit nicht-renaler Verlaufsform. Noch klarer werden diese Unterschiede, wenn die nicht-renale Gruppe in eine kleine asymptomatische und eine rein ossäre und die renale in eine rein renale und eine gemischt renal-ossäre Gruppe untergliedert wird.

HEUCK und v. BABO (41) betonten zwar erst 1974, daß eine Einteilung in eine ossäre und eine nicht-ossäre Form des pHPT, wie sie DENT (20) 1954 vornahm, aufgrund mikroradiographischer Befunde jede Berechtigung verliere, da bereits nach kurzer Zeit als Folge der Parathormonwirkung am Knochen histologisch-mikroradiographisch charakteristische Veränderungen nachweisbar seien. Die Aussage, es sei sachlich unrichtig, festzustellen, das Skelet sei an der Erkrankung nicht beteiligt (41), kann hier nicht in dieser Absolutheit bestätigt werden, da in der vorliegenden Studie immerhin in zwei Fällen (5,5 %) weder röntgenologisch noch histologisch in der Becken-kammbiopsie eine Veränderung am Knochen festgestellt werden konnte und zwei weitere Fälle nur grenzwertig pathologische Befunde ergaben.

An der Unterteilung des pHPT in zwei grundlegend unterschiedliche Verlaufsformen muß auch insofern festgehalten werden, als sich in bezug auf verschiedene klinische, histologische und röntgenologische Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit renalem bzw. nicht-renalem Verlauf ergaben.

Abb. 14 gibt die Mittelwerte aller interessanter Parameter für die Gruppe mit rein renaler (alle Patienten mit Nierensteinen und ohne spezifisch pathologischen Röntgenbefund) und rein ossärer (alle Patienten ohne Nierensteine und mit spezifisch pathologischem Röntgenbefund) Verlaufsform wieder.

(Zur Gruppeneinteilung vgl. S. 25.)

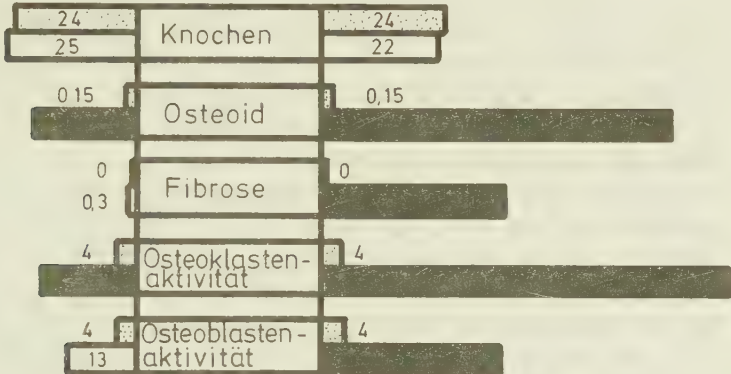
Abb. 14

Befunde bei pHPT

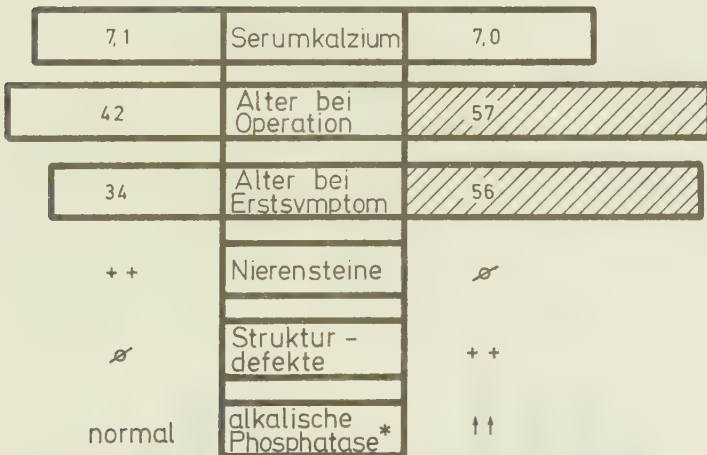
RENALE FORM

OSSÄRE FORM

Histomorphometrie n = 35



Klinik n = 38



 signifikant erhöht gegenüber den Normalfällen

 signifikant erhöht gegenüber der renalen Form

 Normalfälle

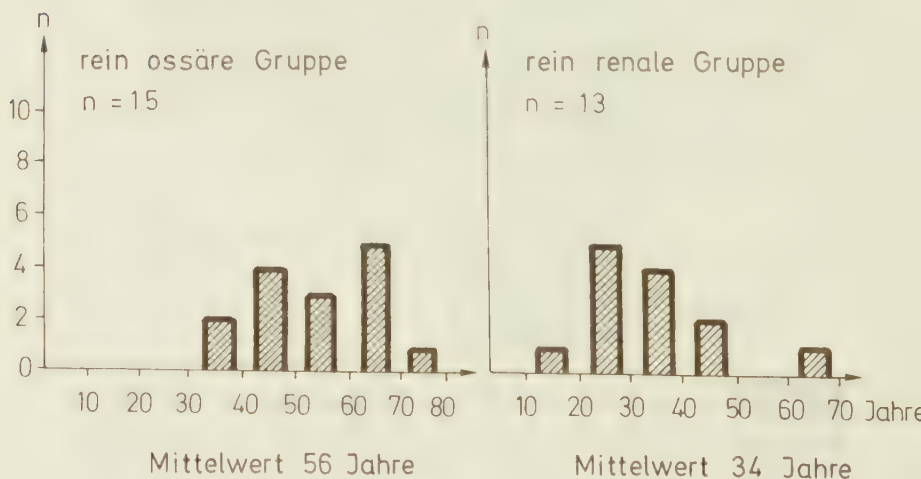
* n = 11

Mit 47 % begann bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten die Erkrankung zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Bei 32 % setzte die Krankheit erst jenseits des 50. und bei 21 % bereits vor dem 30. Lebensjahr ein. WERNLY (71) gibt dagegen ca. 50 % für die Altersgruppen zwischen 40 und 60 und ca. 30 % für die zwischen 20 und 40 Jahren an. Diese Differenz erklärt sich jedoch aus der Reduzierung des Alters, in dem die Diagnose gestellt wurde, auf dasjenige, in dem die ersten Symptome registriert wurden.

Auch die Altersdifferenz beider Gruppen bei Auftreten von ersten Symptomen ist wegen der mit durchschnittlich 7,5 Jahren viel längeren Laufzeit der Fälle mit renal-erkrankter Beteiligung gegenüber durchschnittlich 2 Jahren bei den nicht-renal-erkrankten Fällen noch deutlicher als die Altersdifferenz bei Diagnosestellung. Das Durchschnittsalter in der rein ossären Gruppe lag 22 Jahre höher als das der rein renalen.

Abb. 15

Alter bei Auftreten erster Symptome



Im Gegensatz dazu fanden STEINBACH et al. (68) ein um 3 Jahre niedrigeres Durchschnittsalter bei Patienten mit röntgenologischen Veränderungen (28 %) in einer Untersuchung an 47 Patienten mit pHPT. Dieser Unterschied war bei einer Streuung des Alters zwischen 17 und 64 bzw. 70 Jahren allerdings nicht signifikant. Auch PYRAH et al. (60) ermittelten aufgrund eines Vergleichs von Altersangaben und Zusammensetzung des Patientenguts in mehreren früheren Untersuchungen ein niedrigeres Durchschnittsalter der Patientengruppen mit ossärem Verlauf. Diese falsche Vorstellung wird durch die hier gefundenen Resultate widerlegt, was sich wohl damit erklären läßt, daß bei pHPT-Fällen mit renalem Verlauf, ehe vor einigen Jahren die Serumkalziumbestimmung bei Nierensteinleiden selbstverständlich wurde, die Krankheit bei der Diagnose oft bereits jahrzehntelang bestanden hatte.

Die als Erstmanifestation gewerteten Symptome beruhen entweder auf der direkten PTH-Wirkung am Knochen oder lassen sich als Kalksalzablagerungen in der Niere aufgrund einer Hyperkalziurie infolge Hyperkalzämie erklären (42). Ähnliches wäre für die Entstehung von Konkrementen in den Pankreas- und Gallengängen anzunehmen, zumal da Kalziumsalze im alkalischen Milieu, wie in Gallen- und Pankreassaft, leicht ausfallen (4, 60, 73) und bei Hyperkalzämie auch die H-Ionenausscheidung in der Niere vermindert ist (71).

Die Pathogenese eines Magengeschwürs in Kombination mit dem pHPT ist umstritten (25, 60, vgl. S. 50).

Die Gruppe mit gemischt renal - ossärer Verlaufsform (vgl. zur Gruppeneinteilung S. 25) war mit nur 5 Patienten, darunter einer Patientin mit pHPT - Rezidiv und einem Patienten mit EK - Karzinom, so klein und heterogen, daß Rückschlüsse auf die renal - ossäre Verlaufsform des pHPT nicht oder nur mit größter Vorsicht gezogen werden können. Immernur fiel auf, daß alle 4 histomorphometrisch ausgewerteten Fälle dieser Gruppe im Gegensatz zu den übrigen Fällen mit renal Symptomatik einen völlig normalen Osteoidanteil, aber einen in 3 Fällen deutlich und bei der Patientin mit pHPT - Rezidiv grenzwertig erhöhten Flächenanteil von Fibrose in der Beckenkambibiopsie zeigten. Diese Tatsache deutet wieder auf den oben bereits festgestellten engen Zusammenhang zwischen Flächenanteil der Fibrose und pathologischen Veränderungen im Röntgenbild (s.o. S. 48). Die Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität dagegen war ebenso erhöht wie bei der beiden großen Gruppen, ohne eine genauere Aussage zuzulassen. Röntgenologisch fiel auf, daß alle 5 Patienten dieser Gruppe keine deutliche Generalisationstendenz erkennen ließen. So wies die Patientin mit dem massivsten Röntgenbefund einen ganz ausgeprägten, gekammerten zystischen Defekt auf, der das ganze Os metacarpale III rechts zerstört und aufgetrieben hatte, dagegen sonst keine weiteren umschriebenen Strukturdefekte. Dies war auch der einzige Fall, der einen zystischen Defekt, daneben aber keine osteolytischen Defekte aufwies. Bei den übrigen 4 Patienten fanden sich nur kleinste osteolytische Defekte und dies ebenfalls nur an den Händen.

Die asymptomatische vierte Gruppe (Patienten ohne Nierensteine und ohne pathologischer Röntgenbefund) bestand im vorliegenden Material nur aus 3 Patienten (8 %) und läßt deshalb keine Schlußfolgerungen zu.

Häufig sind von einander abweichende Ergebnisse in verschiedener Arbeiten über pHPT dann zu verstehen, wenn man den sehr unterschiedlichen Anteil dieser Gruppe am jeweiligen Gesamtpatientenmaterial berücksichtigt.

So erklärt sich auch die den hier erhobenen Ergebnissen widersprechende Feststellung von GENANT et al. (29), daß der Mineralgehalt des Knochens bei der Gruppe von Patienten mit renaler Symptomatik niedriger liege als bei den übrigen Patienten. Die genannten Autoren untersuchten nämlich 65 Patienten, von denen 25 (38 %) ohne klinische Symptome, die einem pHPT zuzuordnen wären, allein aufgrund eines erhöhten Serumkalziumspiegels, und 9 weitere (14 %) mit wenig ausgeprägter Symptomatik weitgehend aufgrund der Hyperkalzämie diagnostiziert wurden. Der Vergleich einer so heterogenen Gruppe von 25 völlig asymptomatischen und nur 5 Patienten mit deutlich ossärer Verlaufsform und einer Gruppe von Patienten mit renaler Symptomatik mußte ein anderes Resultat erbringen, als es hier vorliegt.

C) Zur Pathogenese

Parathormon (PTH) wirkt nach allgemeiner Auffassung an den 3 Organen Knochen, Niere und Intestinum (60, 63, 71). Dabei erhöht es 1. im Knochengewebe die Osteozyten-, Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität, 2. in der Niere die Phosphatclearance und die tubuläre Kalziumrückresorption und 3. im Darm die intestinale Kalziumresorption (71). Nach den neuesten Erkenntnissen sind diese Wirkungen allerdings indirekte Regulationsvorgänge, die im Wechselspiel mit anderen Faktoren, darunter dem Kalzitinin (3, 5, 18, 26, 32, 48, 51, 67, 72), ablaufen. Die Erhöhung der intestinalen Kalziumresorption z.B. stimuliert in der Niere die Synthese des 1,25 -Dihydroxy-Vitamins D_3 (31), das wiederum im Darm die Synthese des intestinalen kalziumbindenden Proteins (CaBP) fördert, eines Proteins mit hoher Kalziumbindungsfähigkeit, welches nach WASSERMANN und TAYLOR (70) unmittelbar an der Kalziumresorption beteiligt ist. Auch in der Niere ist dieses CaBP vorhanden, während es trotz ausgedehnten Untersuchungen nicht gelang, es im Knochen nachzuweisen (70).

Für die Wirkung am Knochen stellt BORDIER (7) und RASMUSSEN (61) 1974 folgendes Modell der Entwicklung von Osteoklasten und Osteoblasten auf:

- Mutterzelle (Osteoprogenitorzelle)
- > Präosteoklasten (mononukleär)
- > Osteoklasten (plurinukleär)
- > Präosteoblasten (mononukleär)
- > Osteoblasten ---> Osteozyten.

Das Parathormon würde demnach die Bildung von Osteoklasten aus der Mutterzelle stimulieren und ihre Umwandlung in Osteoblasten verzögern, im Endeffekt durch die Vergrößerung des Osteoklastenpools allerdings auch eine vermehrte Umwandlung in Osteoblasten bewirken.

In einer ersten Phase der PTH-Wirkung kommt es so zu verstärktem Knochenabbau und herabgesetztem Aufbau. In der zweiten Phase sind dagegen sowohl der Knochenabbau als auch der Knochenanbau erhöht, da die Neubildung von Osteoklasten schließlich auch zu einer vermehrten Umwandlung in Osteoblasten führt. Allerdings besteht auch dann meist eine leichte Unausgeglichenheit zugunsten des Knochenabbaus. Das Kalzitinin hat antagonistische Wirkungen: Es hemmt die Osteoklastenfunktion, steigert die Umwandlung von Osteoklasten in Osteoblasten und hemmt die Aktivierung der Osteoprogenitorzellen. Es setzt somit in der ersten Phase seiner Einwirkung den Knochenabbau herab und steigert den Aufbau, in der zweiten Phase sind dann aber Abbau wie Aufbau stark herabgesetzt. PTH stimuliert und Kalzitinin hemmt also den Knochenumbau. Dabei ist die Gegenwart des oben erwähnten, in der Niere gebildeten 1,25-Dihydroxyvitamins D_3 auch für die PTH-Wirkungen auf die Knochenzellfunktion erforderlich.

Bei Berücksichtigung dieses Modells wäre eine Erklärung der Pathogenese zweier grundsätzlich verschiedener Verlaufsformen bei pHPT denkbar, auch wenn heute ausgeschlossen ist, daß die Parathyreoidea zwei verschiedene Hormone produziert, was DENT

(19) noch 1962 für möglich hielt. Im Falle der renalen Verlaufsform, also der durchschnittlich jüngeren Patienten, stünde dann die PTH-Wirkung im Darm gegenüber der am Knochen im Vordergrund.

Dabei könnten die bei pHPT in der Regel gefundene C-Zellhyperplasie der Schilddrüse (32, 48, 51) und die hypothetische Kompensation der PTH-Wirkung durch das in den C-Zellen produzierte Kalzitonin (51) eine Rolle spielen. Bei der ossären Verlaufsform, bei durchschnittlich älteren Patienten, fände dagegen die Kalziumresorption vor allem im Knochen statt. Daß bei pHPT die intestinale Kalziumausscheidung von 80 % beim Gesunden durch die verstärkte Resorption auf 10 %, bei einem entsprechenden Anstieg des renalen Anteils der Ausscheidung, absinken kann (71), würde die Nierensteinbildung gerade bei dem Verlauf mit besonders ausgeprägter intestinaler Resorption verständlich machen. Dafür spräche erstens, daß im hier vorgelegten Material die Osteoklasten- und die Osteoblastenaktivität, als direkter Ausdruck der PTH-Wirkung auf den Knochen, bei der renalen Verlaufsform signifikant niedriger liegen als bei der ossären.

Zweitens wird diese Auffassung durch die Tatsache gestützt, daß von den 7 Patienten, deren Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität im Normbereich lagen, außer der oben erwähnten Patientin mit großer Diskrepanz zwischen Röntgen- und Histomorphometriebefund (s.o. S. 45) alle eine Nephrolithiasis aufwiesen.

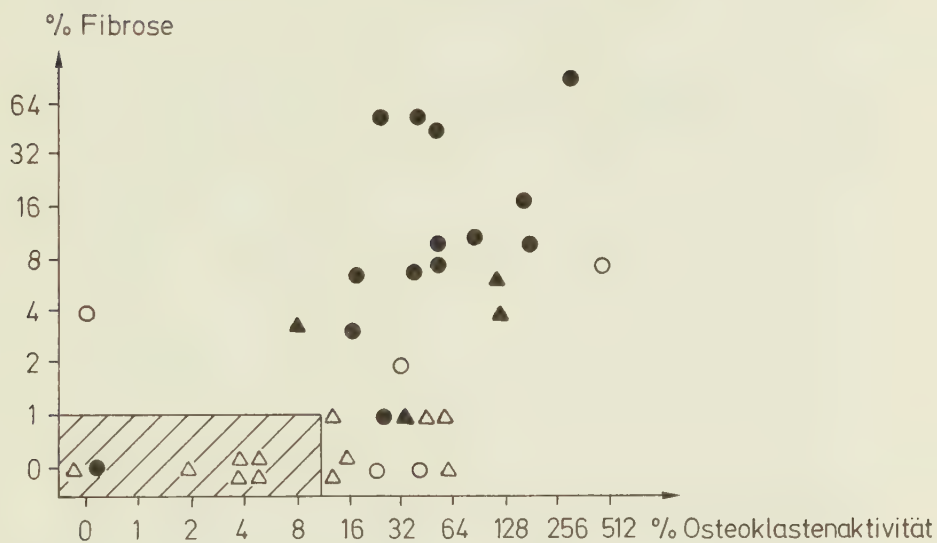
Zur Entstehung der nicht-renalen Verlaufsform könnte dagegen die Tatsache beitragen, daß es jenseits des 45. Lebensjahres zu einer merklichen Abnahme der aktiven Osteoblasten kommt (7), eine allgemeine Umbausteigerung in höherem Alter also mit einer stärkeren Zunahme des Abbaus einherginge. Zudem nimmt bei älteren Individuen, wie bisher allerdings nur im Tierversuch nachgewiesen wurde (70), der intestinale Gehalt an CaBP und damit die intestinale Kalziumresorption ab.

D) Röntgen und Histomorphometrie

Wie aus Tab. IV (s.o. S. 19) hervorgeht, bestand keine einzige der aufgeführten pathologischen Veränderungen im Röntgenbild des Skelets bei aller oder auch nur annähernd allen Patienten. Dasjenige Symptom, das noch am ehesten als sensibel für pHPT bezeichnet werden könnte, ist zugleich das am wenigsten spezifische, nämlich eine Demineralisation. Selbst dieser Befund bestand nur bei 22 der 24 Patienten mit pathologischem Röntgenbefund, also bei 61 % aller Patienten. Die als spezifisch oder gar pathognomonisch geltenden Symptome der Akroosteolyse oder subperiostalen Resorption (59; vgl. S. 21) fanden sich nur bei 2 bzw. 3 Patienten. Gleichwohl erbrachte die Röntgenuntersuchung zusammen mit Anamnese und klinischem Befund bei über der Hälfte der Fälle (53 %) eine eindeutige Diagnose. Der Vergleich von Röntgen- und Histomorphometriebefund ergab eine sehr enge Korrelation dieser beiden diagnostischen Mittel. Dabei ist die Röntgenuntersuchung erst für die infolge der zweiten Phase der PTH-Wirkung eintretende Knochenumbausteigerung empfindlich, besitzt aber den Vorteil, daß das ganze Skelet und vor allem die Prädilektionsstellen an der Hand (s.o. Abb. 4 S. 23), eingehend und gezielt untersucht werden können. Die Histomorphometrie erfaßt mit der Osteoklastenaktivität einen Wert, der in der Regel als erstes Zeichen einer erhöhten PTH-Ausschüttung über die Norm ansteigt. Der Flächenanteil der Fibrose geht deutlich mit dem Röntgenbefund parallel. In Abb. 16 sind diese beiden wichtigen Parameter einander gegenübergestellt.

Abb. 16

Osteoklastenaktivität und Fibroseanteil



○ asymptomatische Fälle (n = 5)

● rein-ossäre Fälle (n = 14)

△ rein-renale Fälle (n = 12)

▲ gemischt renal-ossäre Fälle (n = 4)

▨ Normbereich

Wie oben bereits erwähnt, war der Röntgenbefund nur in einem Fall mit erhöhtem Fibroseanteil normal, nämlich dem der Patientin, die in einer parathyreotoxischen Krise zur Aufnahme kam. In diesem Fall wurde mit 400/100 mm die höchste Osteoklastenaktivität gefunden, was auf den hochaktiven Verlauf, der in 4 Tagen zum Tode führte, zurückzuführen sein dürfte. Umgekehrt war der Fibroseanteil nur in einem Fall mit spezifisch pathologischem Röntgenbefund normal, nämlich dem der bereits genannten Patientin mit deutlicher Diskrepanz zwischen Röntgen- und Histomorphometriebefund (vgl. S. 45). Die pathologischen Röntgenbefunde beschränkten sich bei diesem mehrfach überprüften Fall auf das Skelet beider Hände, ohne im Röntgenbild eine Generalisation erkennen zu lassen.

So wäre es denkbar, daß in anderen Anteilen des Skeletsystems und insbesondere im Beckenkamm die Knochenstruktur noch keine Veränderungen zeigte. Auch ein schubweiser Verlauf, wie ihn HEUCK und v. BABO 1974 (41) mit Perioden von Progredienz oder Konsolidierung struktureller Veränderungen beschreiben, wäre hier zu diskutieren, wobei zum Zeitpunkt der Beckenkambioptie zumindest lokal die PTH-Wirkung am Knochen z.B. durch die hypothetische Kalzitinin-Kompensation nicht faßbar war.

Es zeigte sich, daß die histomorphometrische Bestimmung des Knochenanteils nur geringen oder keinen diagnostischen Wert besitzt. Dieser Parameter wies bei den Normalfällen eine sehr große Variabilität auf und zeigte im Vergleich der verschiedenen Gruppen nur geringe Medianwertsdifferenzen. Eine signifikante Abweichung vom Normalwert ergab sich nur bei 9 Patienten, die eine röntgenologisch deutliche Demineralisation am Becken aufwiesen (vgl. Abb. 11 S. 46). Eine Erklärung für eine so geringe Korrelation mit dem Röntgenbefund wäre die, daß hier zwei verschiedene Komponenten des Knochens erfaßt werden: Im Röntgenbild werden die strahlenabsorbierenden Mineralsalze und in der Histomorphometrie der Flächen- bzw. Volumenanteil des Knochens ohne Berücksichtigung des Mineral-salzgehaltes registriert.

E) Ausblick

Wenn der pHPT auch nicht zu den ausgesprochen häufigen Erkrankungen gezählt werden kann, so fanden doch BOONSTRA et al. (6) bei serienmäßiger Serumkalziumbestimmungen an 50 330 Personen 50 Fälle von pHPT. Die Häufigkeit des pHPT liegt also zwischen 0,5 und 1 ‰ (63), was etwa der Häufigkeit der multiplen Sklerose (73) oder der Colitis ulcerosa (43) entspricht.

Die Gruppe von Patienten ohne spezifische Symptome mit einer bei Routineuntersuchungen entdeckten Hyperkalzämie hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und wird wohl auch in Zukunft aufgrund immer häufiger routinemäßig vorgenommener Bestimmungen des Serumkalzioms weiter ansteigen.

BRITTON et al. (9) fanden 1973 einen Wandel in ihrem Patientengut von 105 Fällen aus 25 Jahren: In den letzten 5 Jahren war der Anteil der asymptomatischen Gruppe (9 von 47 Patienten) mit 19 ‰ im Vergleich zu den beiden Jahrzehnten vorher signifikant angestiegen.

Es ist also davon auszugehen, daß künftig die Röntgenuntersuchung, aber auch der Histomorphometriebefund immer häufiger versagen werden. Auch bei den Patienten mit Nierensteinen wird sich eine frühere Diagnosestellung so auswirken. So waren im vorliegenden Material bei allen 4 Patienten mit renalem Verlauf, bei denen seit dem ersten Auftreten von Nierensteinen weniger als 2 Jahre vergangen waren, die histomorphometrisch bestimmter Parameter normal, bzw. in einem Fall nur leicht pathologisch. In diesen Fällen kommt dem Laborbefund allein die entscheidende diagnostische Bedeutung zu.

VI. Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über einige klinische und röntgenologische Untersuchungen der vergangenen Jahre zum Thema primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) wird der Aufbau der vorliegenden Arbeit erläutert:

1. Die Krankengeschichten von 30 Patienten mit pHPT wurden katamnestisch ausgewertet.
2. Alle vorhandenen Röntgenaufnahmen der Patienten, jeweils mindestens eine Aufnahme von Schädel, Thorax, Becken und einer Hand, wurden anhand einer im wesentlichen aus der Literatur zusammengestellten Kriterienliste analysiert.
3. Eine histomorphometrisch quantitativ ausgewertete Biopsie des Beckenkamms konnte in 35 Fällen verwendet und mit den röntgenologischen Befunden verglichen werden.

In eigenen Untersuchungen werden Geschlecht, Alter und klinisch-chemische Werte sowie die Laufzeit der Erkrankung in einer Tabelle und verschiedenen Diagrammen gegenübergestellt und aufgeschlüsselt. Die renale, ossäre, intestinale Manifestation und das Hyperkalzämie-Syndrom können das klinische Bild eines pHPT bestimmen.

Die Röntgenbefunde wurden nach Art und Häufigkeit aufgeschlüsselt und in einer Tabelle übersichtlich dargestellt und die Lokalisation verschiedener Veränderungen am Skelet nach Häufigkeit an einer Zeichnung demonstriert. Entsprechend den röntgenologischen Veränderungen wurden vier Gruppen gebildet. 22 Fotos von Röntgenaufnahmen veranschaulichen die Art der Veränderungen und illustrieren die Beschreibung von 4 röntgenologisch besonders interessanten Fällen.

Die 5 histomorphometrischen Parameter (Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität, Osteoid-, Fibrose- und Knochenanteil) wurden statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt.

Ein Vergleich der röntgenologischen, histomorphometrischen und klinischen Befunde ergab:

1. Bei 20 Fällen (53 %) fanden sich spezifisch pathologische, in 14 Fällen (37 %) dagegen gar keine Skeletveränderungen im Röntgenbild. Die histomorphometrische Auswertung erbrachte bei 27 Fällen (77 %) eindeutig pathologische Werte, einen normalen Befund dagegen nur in 4 Fällen (11 %).
2. Der histomorphometrisch gemessene Knochenanteil korreliert praktisch nicht mit den röntgenologischen Befunden.
3. Alle Fälle mit spezifisch pathologischen Skeletveränderungen weisen mit einer Ausnahme eine erhöhte Osteoklastenaktivität auf, dagegen bedingt eine hohe Osteoklastenaktivität nicht notwendig einen pathologischen Röntgenbefund.
4. Der Fibroseanteil korreliert noch deutlicher als die Osteoklastenaktivität mit dem Röntgenbefund, während der Osteoidanteil in der Regel dem Fibroseanteil parallel geht und sich nur bei den Fällen mit renalem Verlauf unterschiedlich verhält.

In der Diskussion der Ergebnisse wird die in der Literatur berichtete Beobachtung, daß keine Korrelation zwischen Serumkalziumspiegel und ossären Symptomen besteht, und daß die alkalische Phosphatase mit den Skeletveränderungen gut korreliert, bestätigt. Dagegen wird aufgrund von Beobachtungen am vorliegenden Patientenmaterial und von entsprechenden Zweifeln in der Literatur der Zusammenhang von Ulcus pepticum und pHPT in Frage gestellt. Die unterschiedlichen Durchschnittswerte von Histomorphometrie, Alter und Laborwerten in der renalen und ossären Gruppe wurden in einer Tabelle gegenübergestellt.

Unter Bezugnahme auf die in der Literatur aufgestellte Hypothese einer Kompensierung der Parathormon-Wirkung durch Kalzitonorin wird der Versuch einer Deutung der unterschiedlichen Pathogenese von renaler und ossärer Manifestation des pHPT unternommen.

Die größere diagnostische Zuverlässigkeit der histomorphometrischen Untersuchung sowie die Erfassung früher Veränderungen wird der an Prädisloktionsstellen des Skelets gezielter einsetzbaren Röntgenuntersuchung gegenübergestellt. Ein Fall mit spezifisch pathologischem Röntgerbefund und normalen histomorphometrischen Werten - die einzige derartige Diskrepanz zwischen beiden Untersuchungsmethoden - wird diskutiert.

Schließlich wird auf die in Zukunft zu erwartende Änderung in der Zusammensetzung des pHPT - Krankenguts hingewiesen.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) Albright, F., Baird, P.C., Cope, O., Bloomberg, E.
 Studies on the physiology of the parathyroid glands.
 IV. Renal complications of hyperparathyroidism.
 Am. J. M. Sc., 187, 49 (1934)
- (2) Albright, F., Reifstein, E.C. jr.
 The parathyroid glands and metabolic bone disease.
 Baltimore: William & Wilkins (1948)
- (3) Anast, C., Arnaud, C.D., Rasmussen, H., Tenenhouse, A.
 Thyrocalcitonin and the response to parathyroid hormone.
 J. Clin. Invest. 46, 57 (1967)
- (4) Bartsch, G., Frick, J., Huber, P.
 Der primäre Hyperparathyreoidismus. I. Klinik u. Therapie.
 Münch. med. Wschr. 17, 116 (1974)
- (5) Binswanger, Fischer, J.A., Merz, W., Schenk, R., Mayor, G.,
 Uehlinger, E.
 Thyreocalcitonin und primärer Hyperparathyreoidismus:
 Analyse knochenbiptischer Befunde.
 14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (6) Boonstra, C.E., Jackson, C.E.
 Serum calcium survey for hyperparathyroidism.
 Am. J. Clin. Path. 55, 523 (1971)
- (7) Bordier, Dr. Ph.J.
 Histologische Aspekte des Knochenumbaus.
 Triangel Bd. 12, 3, 85 (1974)
- (8) Borm, D., Portwich, F.
 Primärer Hyperparathyreoidismus und Parkreatitis.
 Zbl. Chir. 89, 340 (1964)
- (9) Britton, D.C., Johnston, I.D.A., Thompson, M.H., Fleming,
 L.B.
 The outcome of treatment and changes in presentation of
 primary hyperparathyroidism.
 Brit. J. Surg. 60, 10 (1973)

- (10) Br  nner, H., Rothmund, M.
 Primärer Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis und
 Cholelithiasis.
 Dtsch. med. Wschr. 98, 426 (1972)
- (11) Buhr, J., Bibergeil, H.
 Zum Nachweis eines primären Hyperparathyreoidismus bei
 Nephrolithiasis.
 Zschr. inn. Med. 24, 297 (1969)
- (12) Campbell, R.C.
 Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
 Stuttgart: Thieme (1971)
- (13) Chigot, P.L., Ficat, C.
 La main hyperparathyro  dienne.
 Revue Chir. Orth. 59, 309 (1973)
- (14) Cope, O.
 Hyperparathyroidism: Sixty-seven cases in ten years.
 J. Missouri M.A. 39, 273 (1942)
- (15) Cope, O.
 Hyperparathyroidism: Diagnosis and Management.
 Am. J. Surg. 99, 394 (1960)
- (16) Cope, O., Culver, P.J., Mixter, C.J. jr., Nardi, G.L.
 Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism.
 Ann. Surg. 145, 857 (1957)
- (17) Czitober, H., Keminger, K., Lechner, G., Pokieser, H.,
 Umek, H., Zaubauer, W.
 Skeletveränderungen vor und nach Operation bei primärem
 Hyperparathyreoidismus.
 Fortschr. Röntgenstr. 115, 85 (1971)
- (18) Dambacher, M., Haas, H.G.
 Thyreocalcitonin-Wirkungen beim Menschen.
 14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (19) Dent, C.E.
 Some problems of hyperparathyroidism.
 Brit. med. J. 2, 1419, 1495 (1962)

- (20) Dent, C.E., Hodson, S.J.
General softening of bone due to metabolic causes.
II. Radiologic changes associated with certain metabolic bone diseases.
Brit. J. Radiol. 27, 65 (1954)
- (21) Dent, C.E., Harper, C.M.
Plasma-alkaline-phosphatase in normal adults and in patients with primary hyperparathyroidism.
Lancet I, 559 (1962)
- (22) Dent, R.J., James, J.H., Chiu-An Wang, Deftos, L.J., Talamo, R., Fischer, J.E.
Hyperparathyroidism: Gastric acid secretion and gastrin.
Ann. Surg. 176, 3 (1972)
- (23) Dihlmann, W., Müller, G.
Iliosakralveränderungen als Frühsymptom des Hyperparathyreoidismus.
Fortschr. Röntgenstr. 111, 558 (1969)
- (24) Dodds, W.J., Steinbach, H.L.
Primary hyperparathyroidism and articular cartilage calcification.
Am. J. Roentg. 104, 884 (1968)
- (25) Dubost, C., Maury, D.
Hyperparathyroidie primaire. Cent observations.
La Nouvelle Presse medicale, 3n^o7 (1974)
- (26) Fourman, P., Levell, M.J., Morgan, D.B.
Hormonal regulation and pathophysiology of calcium and phosphorus metabolism.
14 Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (27) Frame, B., Haubrich, W.S.
Peptic ulcer and hyperparathyroidism.
Arch. intern. med. 105, 536 (1960)
- (28) Gaca, A.
Das doppelseitige Nierensteinleider und der Hyperparathyreoidismus.
14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)

- (29) Genant, H.K., Heck, L.L., Lanzl, L.H., Rossmann, K., Vander Horst, J., Paloyan, E.
Primary hyperparathyroidism: A comprehensive study of clinical, biochemical, and radiographic manifestations.
Radiology, Vol. 109, n^o3, 513 (1973)
- (30) Goar St., W.T.
Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism.
A review of 45 cases.
Ann. intern. med. 46, 102 (1957)
- (31) Goebell, H., Horn, H.D., Bode, Ch., Gossmann, H.H.
Primärer Hyperparathyreoidismus und exokrine Pankreasfunktion.
Klin. Wschr. 48, 810 (1970)
- (32) Grossmann, I., Herlbauer, R.
Zur osteodystrophia fibrosa generalisata cystica (v. Recklinghausen).
Radiol. diagn. 10/6, 673 (1969)
- (33) Gryfe, C.I. (Toronto).
Bone loss in primary hyperparathyroidism.
CMA Journal Sept. 15, Vol. 109 (1973)
- (34) Haas, H.G.
Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1455 (1966)
- (35) Haas, H.G.
Generalisierte Osteopathien - Fragen des Internisten an den Röntgenologen.
"Radiologe" 13, 3, 94 (1973)
- (36) Heath, D.A., Martin, D.J.
Periosteal new bone formation in hyperparathyroidism associated with renal failure.
Brit. J. Radiol. 43, 517 (1970)

- (37) Hellström, J.
Über die Prognose und die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Dtsch. med. Wschr. 87, 121 (1962)
- (38) Hellström, J., Ivemark, B.I.
Primary hyperparathyroidism (Clinical and structural findings in 138 cases).
Acta chir. scand. Suppl. 294 (1964)
- (39) Hennig, A.
Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
Zeiss Werkzeitschrift, 5. Jahrg., 30 (1958)
- (40) Heuck, F.
Radiologische Befunde bei primären und sekundären Funktionsstörungen der Nebenschilddrüsen.
In: Nebenschilddrüsen und endokr. Regulationen des Ca-stoffwechsels. Hrsg.: Kracht, J., Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1968)
- (41) Heuck, F., v. Babo, H.
Röntgenbefunde bei primärem Hyperparathyreoidismus.
Radiologe 14, 206 (1974)
- (42) Howard, J.E.
Clinical and laboratory research concerning mechanisms of formation and control of calculous disease by the kidney.
J. urol. (Baltimore) 72, 999 (1954)
- (43) Kaess, H.
Erkrankungen des Darmes.
Innere Medizin II, Hrsg.: Schettler, G. Stuttgart: Thieme (1972)
- (44) Kaiser, W., Krosch, H.
Über Verlaufsformen des primären Hyperparathyreoidismus.
Zschr. f. ges. inn. Med. 24, 289 (1969)

- (45) Kaiser, W., Krosch, H.
Röntgenbefunde bei Hyperparathyreoidismus.
Med. Bild 13, 86 (1970)
- (46) Keating, Jr., F.R.
Diagnosis of primary hyperparathyroidism.
J. Am. med. Ass. 178, 547 (1961)
- (47) Kind, H.
Psychische Störungen bei Hyperparathyreoidismus.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 200, 1 (1959)
- (48) Kracht, J., Hachmeister, U.
Bildungsstätten von Thyreocalcitonin.
14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (49) Kruse, H.-P., Kuhlencordt, F., Wieners, H.
Vergleichende Untersuchung histologischer, mikroradiographischer und röntgenologischer Skelettbefunde beim Hyperparathyreoidismus.
Radiologe 13, 155 (1973)
- (50) Kuhlencordt, F.
Der Hyperparathyreoidismus (Standpunkt des Klinikers).
14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (51) Kuhlencordt, F., Kracht, J.
Chronischer Hyperparathyreoidismus mit C-Zellerhyperplasie der Schilddrüse.
DMW 93, 2411 (1968)
- (52) Lichtwitz, A., de Seze, S., Hicco, D., Bordier, Ph., Mazabraud, A.
Ostéomalacies par hyperostéoblastose et formes ostéomalaciques de l'hyperparathyroïdie.
Presse med. 65, 45 (1957)
- (53) Luca de, H.F.
Neue Erkenntnisse über den Vitamin-D-Stoffwechsel.
Triangel Bd. 12, 3, 111 (1974)
- (54) McLaren, E.H., Epstein, S., Millner, G. (Cape Town).
Unusual variants of hyperparathyroidism.
S. Afr. med. J. 47, 611 (1973)

- (55) Mandl, F.
Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa (unter besonderer Berücksichtigung der Therapie der letzteren).
Arch. klin. Chir. 143, 245 (1926), zit. n. COPE (15)
- (56) Petersen, P.
Die Psychiatrie des primären Hyperparathyreoidismus.
Berlin: Springer (1967)
- (57) Pielsticker, K., Meisner, H., Engelhardt, D.
Nebenschilddrüsen-Karzinom mit rezidivierendem primärem Hyperparathyreoidismus.
Med. Welt 22, 1638 (1971)
- (58) Prechtel, K., Bartl, R.
Persönl. Mitteilung
- (59) Pugh, D.G.
Subperiosteal resorption of bone.
Am. J. roentgenol. 66, 577 (1951)
- (60) Pyrah, L.N., Hodgkinson, A., Anderson, C.K.
Primary hyperparathyroidism.
Brit. J. Surg. 53, 245 (1966)
- (61) Rasmussen, H.
Die hormonale Steuerung der Knochenzellfunktion.
Triangel Bd. 12, 3, 103 (1974)
- (62) Recklinghausen v., F.D.
Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Festschr. Rud. Virchow Berlin (1891), zit. n. COPE (15)
- (63) Ritz, E., Bommer, J., Schmidt-Gayk, H.
Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus.
diagnostik 6, 474 (1973)
- (64) Rodeck, G.
Zur Klinik des toxischen Hyperparathyreoidismus.
14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)

- (65) Rogers, H.M., Keating jr., F.R.
Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands as a cause of hyperparathyroidism.
Am. J. Med. 3, 384 (1947)
- (66) Schlagenhauser, F.
Zwei Fälle von Parathyreoideatumoren.
Wien. klin. Wchnschr. 28, 1362 (1915), zit. n. COPE (15)
- (67) Silinková-Málková, E., Pacovský, V.
Die Osteodystrophie bei der primären Hyperparathyreose.
Radiologe 11, 111 (1971)
- (68) Steinbach, H.L., Gordan, G.S., Eisenberg, E., Crane, J.T., Silverman, S., Goldman, L.
Primary hyperparathyroidism: A correlation of roentgen, clinical, and pathologic features.
Am. J. Roentgenol. 86, 329 (1961)
- (69) Turano, L. (Inst. Radiol. Univ. Rome).
Recherches modernes sur l'hyperparathyroïdie primaire.
J. belge Radiol. 51, 180 (1968)
- (70) Wassermann, R.H., Taylor, A.N.
Die physiologische Bedeutung des Vitamin-D-abhängigen calciumbindenden Proteins.
Triangel Bd. 12, 3, 119 (1974)
- (71) Wernly, M.
Der primäre Hyperparathyreoidismus.
Alexis Labhart: Klinik der inneren Sekretion, Heidelberg: Springer (1971)
- (72) Ziegler, E., Pfeiffer, E.F.
Die Physiologie und Pathophysiologie des Thyreocalcitonins.
14. Symp. Endokr. Heidelberg: Springer (1968)
- (73) Zollinger, H.U.
Pathologische Anatomie
Stuttgart: Thieme (1971)

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. J. Lissner.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. Parrisius für seine wertvollen Ratschläge und bereitwillige Hilfe in allen Sach- und Formfragen.

Herrn Dr. E. Beil danke ich für seine Unterstützung auf dem Gebiet der Histomorphometrie.

Für die Überlassung der Krankengeschichten zur Durchführung der Arbeit bin ich besonders auch Herr Prof. Dr. med. Schwiegk, Direktor der I. Med. Klinik, dankbar.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 17.4.1949 in Stuttgart geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart. 1967 legte ich am Karlsgymnasium in Stuttgart die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich an der Universität Tübingen Mathematik bis zu meiner Einberufung im Frühjahr 1968. Im Sommersemester 1969 begann ich dann das Studium der Medizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München, wo ich im Sommersemester 1975 auch das Medizinische Staatsexamen ablegte.

